

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-267526

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和61年(1986)11月27日

A 61 K 35/78  
7/26  
7/46

AAA

7138-4C

7133-4C

7306-4C※

審査請求 有 発明の数 6 (全32頁)

⑮ 発明の名称 ストレスを与える条件下におかれた人間のストレスに対する生理的及び、又は主観的反応性を減少させる方法

⑯ 特 願 昭60-253896

⑰ 出 願 昭60(1985)11月14日

優先権主張 ⑱ 1984年11月14日 ⑲ 米国(US) ⑳ 671608

㉑ 発 明 者 クレイグ ビイ. ウォレン アメリカ合衆国、ニュージャージー、ラムソン、ドッグウッド レーン 3番地

㉒ 出 願 人 インターナショナル フレイバース アンド フレグランス イ  
ンコーポレイテッド アメリカ合衆国、ニューヨーク、ニューヨーク、ウエスト  
ファイフティセブンス ストリート 521番地

㉓ 代 理 人 井理士 三宅 正夫 外1名  
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 ストレスを与える条件下におかれた人間のストレスに対する生理的及び、又は主観的反応性を減少させる方法

2. 特許請求の範囲

(1) ナツメグ油、メイスエクス、ネロリ油、及び吉草油の内から選ばれたストレスに対する反応性を減少する物質を有効量、経皮又は吸入によって与えることを特徴とするストレスを与えられた人間のストレスに対する生理的及び、又は主観的反応性を減少させる方法。

(2) ストレスに対する反応性を減少させる物質がナツメグ油であり、投与量が約13マイクログラムから1,000マイクログラムである特許請求範囲第1項記載の方法。

(3) (a) ナツメグ油、メイスエクス、ネロリ油、及び吉草油の内から選ばれたストレスに対する反応性を減少させる物質及び(b) 上記のストレスに対

する反応性を減少させる物質と混合可能な担体としての調香料からなり、ストレスに対する反応性を減少させる物質と担体としての調香料との重量比が、約1:100から約100:1である組成物質を有効量、経皮又は吸入によって与える特許請求範囲第1項記載の方法。

(4) ストレスに対する反応性を減少させる物質がナツメグ油であり、投与量が約13マイクログラムから1,000マイクログラムである特許請求範囲第3項記載の方法。

(5) (a) ナツメグ油、メイスエクス、ネロリ油、及び吉草油の内から選ばれたストレスに対する反応性を減少させる物質及び(b) エチルアルコールからなり、ストレスに対する反応性を減少させる物質とエチルアルコールとの重量比が約1:99から約99:1である組成物質を有効量、経皮又は吸入によって与える特許請求範囲第1項記載の方法。

(6) ストレスに対する反応性を減少させる物質がナツメグ油であり、投与量が約13マイクログ

## 特開昭61-267526 (2)

ラムから1,000マイクログラムである特許請求範囲第5項記載の方法。

(7) (a) ナツメグ油、メイスエキス、ネロリ油、及び吉草油の内から選ばれたストレスに対する反応性を減少させる物質及び(b) 上記のストレスに対する反応性を減少させる物質と混合可能な担体としての調香料、及び(c) エチルアルコールからなり、ストレスに対する反応性を減少させる物質と担体としての調香料との重量比が、約1:100から約100:1であり、又ストレスに対する反応性を減少させる物質とエチルアルコールとの重量比が、約1:99から約99:1である組成物質を有効量、経皮又は吸入によって与える特許請求範囲第1項記載の方法。

(8) ストレスに対する反応性を減少させる物質がナツメグ油であり、投与量が約13マイクログラムから1,000マイクログラムである特許請求範囲第7項記載の方法。

(9) ミリスチシン、エレミシン、及びイソエレミシンの内から選ばれたストレスに対する反応性を

減少する物質を有効量、経皮又は吸入によって与えることを特徴とするストレスを与えられた人間のストレスに対する生理的及び、又は主観的反応性を減少させる方法。

(10) ストレスに対する反応性を減少させる物質がミリスチシンであり、投与量が約0.013マイクログラムから50マイクログラムである特許請求範囲第9項記載の方法。

(11) (a) ミリスチシン、エレミシン、及びイソエレミシンの内から選ばれたストレスに対する反応性を減少させる物質、及び(b) 上記のストレスに対する反応性を減少させる物質と混合可能な、担体としての調香料とからなり、ストレスに対する反応性を減少させる物質と、担体としての調香料との重量比が、約1:100から約100:1である組成物質を有効量、経皮又は吸入によって与える特許請求範囲第9項記載の方法。

(12) ストレスに対する反応性を減少させる物質がミリスチシンであり、投与量が約0.013マイクログラムから約50マイクログラムである特許

請求範囲第11項記載の方法。

(13) (a) ミリスチシン、エレミシン、及びイソエレミシンの内から選ばれたストレスに対する反応性を減少させる物質、及び(b) エチルアルコールからなり、ストレスに対する反応性を減少させる物質とエチルアルコールとの重量比が約1:99から約99:1である組成物質を有効量、経皮又は吸入によって与える特許請求の範囲第9項記載の方法。

(14) ストレスに対する反応性を減少させる物質がミリスチシンであり、投与量が約0.013マイクログラムから約50マイクログラムである特許請求範囲第13項記載の方法。

(15) ストレスに対する生理的及び又は主観的反応性を示す人間を、

- 1). その人間の基礎血圧及びムードを測定し、
- 2). その人間にストレスを与え、
- 3). 同時に上記のストレスを与えることにより生ずる、その人間の血圧及びムードの変化を測定し、
- 4). その人間に、ストレスに対する生理的及び、

又は主観的反応性を減少するのに有効であるかをテストする物質を与え、

5). その物質を与えることにより生ずる、その人間の血圧の降下及びムードを測定する特許請求範囲第9項記載の方法。

(16) ストレスに対する反応性を減少する物質としてテストに用いられるものとして、ナツメグ油、メイスエキス、ネロリ油、吉草油、ミリスチシン、エレミシン及びイソエレミシンの内から選ばれた物質を用いる特許請求範囲第15項記載の方法。

(17) ストレスに対する反応性を減少する物質として、ナツメグ油、メイスエキス、ネロリ油、及び吉草油の内から選ばれたものと、そのストレスに対する反応性を減少する物質と混合可能な付香製品との混合組成物を有効量、経皮又は吸入によって与えることを特徴とするストレスを与えられた人間のストレスに対する生理的及び、又は主観的反応性を減少させる方法。

(18) ストレスに対する反応性を減少させる物質

## 特開昭61-267526 (3)

が、ナツメッグ油であり、担体としての付香製品中にナツメッグ油が、13マイクログラムから1,000マイクログラムの量で対象とする人間に与えることの出来る量を含む特許請求範囲第17項記載の方法。

(19) ストレスに対する反応性を減少させる物質として、ミリスチシン、エレミシン、イソエレミシンの内から選ばれたものと~~と~~、そのストレスに対する反応性を減少させる物質と混合可能な付香製品との混合組成物を有効量、経皮又は吸入によって与えることを特徴とする、ストレスを与えるられた人間のストレスに対する生理的及び、又は主観的反應性を減少させる方法。

(20) ストレスに対する反応性を減少させる物質がミリスチシンであり、担体としての付香製品中にミリスチシンが、0.013マイクログラムから50マイクログラムの量で、対象とする人間に与えることの出来る量を含む特許請求範囲第19項記載の方法。

(21) 有効成分としてミリスチシン、エレミシン

及びイソエレミシンの内から選ばれたストレスに対する反応性を減少する物質の有効量と、~~薬学的~~<sup>薬学的</sup>に許容できる物質とを含むことを特徴とする~~人間に~~<sup>人間に</sup>ストレスに対する生理的及び、又は主観的反應性を減少させる医薬。

(22) 医薬は経皮~~及び~~<sup>又は</sup>吸入によって~~与える~~<sup>人間に</sup>特許請求範囲第21項記載の医薬。

(23) ナツメッグ油、メイスエクス、ネロリ油、吉草油、ミリスチシン、エレミシン及びイソエレミシンの内から選ばれたストレスに対する反応性を減少する物質を1種または1種以上を含むことを特徴とする~~組み合わせ~~<sup>組み合わせ</sup>組成物。

## 3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、人間の生理的及び、又は主観的なストレスに対する反応性を減少するのに有効な、ナツメッグ油、メイスエクス、ネロリ油、吉草油、ミリスチシン、エレミシン、及びイソエレミシンの内より選ばれた一つ、又はそれ以上の混合物

(以下において“活性物質”とも称する)を、皮膚吸入、又は吸入により、ストレスを与える条件下におかれた人間に与える事により、その人間の生理的及び、又は主観的なストレスに対する反応性を減少させる方法に関するものである。

発明の解決しようとする問題点

上に述べた“活性物質”は、そのものとして、又はアルコール或いは香料などを含む組成物の一部として、与えることが出来る。また付香製品に“活性物質”を加えることにより使用することも出来る。その様な付香製品としては、固体又は液体の陰イオン性、陽イオン性、非イオン性、或いは両性イオン性の洗剤、繊維製品柔軟剤、繊維製

品柔軟用製品、化粧パウダー、整髪製品、デオドラントスチック、室内芳香剤、及び付香高分子製品などが例としてあげられる。

本発明のより好ましい方法は、吸入による投与であり、その為には閉じられた環境、例えば部屋に“活性物質”を入れ、中に居る人間に噴ける様にすればよい。その為には例えば、室内芳香剤に“活性物質”を加えることにより目的を達することが出来る。さらに詳しくは、後で述べられる様に、本発明のストレスに対する反応性を減少させる“活性物質”を、空気中に1リットルにつき約1-125マイクログラム存在させることにより本発明を実施することが出来る。

本発明を実施することにより、生理的及び、又は主観的な反応性を減少させ得ることは、ストレスを与える条件下で、客観的にはその人間の血圧の減少でもって、又主観的には自己レポートにおいて、鎮静度、及び幸福感等に有意な向上がみられ、又当惑度及び怒りの度合等に有意な減少がみられることによって示される。

## 特開昭61-267526 (4)

本発明によるストレスに対する反応性の減少を生ずる物質の効果を確かめる方法は新規である。この方法は、心理的变化の測定と、生理的变化の測定、及びストレスを与える方法とを組み合わせ、ストレスに対する反応性を減少させると思われる物質の、ストレスに対する生理的及び、又は主観的反應に対する効果を、その物質のみについて、又はエチルアルコール、調香料、或いは付香製品、コロソ等に加えて用い、測定することの出来る初めての方法である。

“ストレス”とは個々の人生において、その人の平衡状態を乱すある特定の生理的及び、又は主観的影響を与える事件、又は経験を示している。

(Glock, C.Y. & Leonard, R.L., Journal of Chronic Diseases, 179, 5, 1956)。ストレスの原因としては、個人の職業、例えば頻繁な空港のコントロールタワーでの従事、又は乾癆、家族の死、離婚などの人生における変化、或いは日常の煩雑さからくる小さないらんとか緊張等があげられる。

有意な変化 ( $p < 0.05$ ) を示す場合をいう。

リラックス度の減少

幸福度の減少

鎮静度の減少

心配度の増加

緊張度の増加

当惑度の増加

怒りの度合の増加、及び又は

不安度の増加

ストレスに対する反応性は個人個人で異なる。或る人が打ち勝てる様なストレスでも、他の人を病気にすることもある (Executive Fitness Newsletter, Rodale Press Inc., Vol. 15, No. 17, 1984)。“反応性”とは以下ではストレスに対するマイナスの反応を意味している。

ストレスに対する“反応性”は、医薬による治療を要する様な平常時での異常に高い血圧とか、精神の不安定等と混同してはならない。例えば、数週間繰り返し血圧を測定し、常に収縮期血圧が  $140 \text{ mmHg}$ ；弛緩期血圧が  $90 \text{ mmHg}$  以上であると

“反応性”とは、個人の生理的及び、又は主観的状態がストレスによって変化をきたされることを言う。本発明においては、“反応性”は平衡状態での血圧に対して、ストレスを与えた時に生じた血圧の変化を測定することにより、客観的に確かめる事が出来る。又ここで“生理的变化”とは、この様な反応性を示すのに用いられている。

経口、又は皮下注射などで与えられる医薬とは異なり、本発明の実施に用いられる物質は吸入及び、又は経皮により与えられる。従って本発明を実施するに当り、“投与量”とは以下において、ストレスに対する反応性を減少する物質が吸入され、残った量より血液中に吸収された量、又は皮膚より吸収され血液中に吸収された量を計算したものを意味する目的で使われている。

本発明の目的においては、統計的に有意なストレスにより生じた収縮期血圧 ( $p < 0.1$ ) の変化は、一般に  $3 \text{ mmHg}$  以上である。

以下に述べる主観的反應性とは、個人の自己レポートにおいて次に記す感情について、統計的に

定義されている高血圧症と混同してはならない (高血圧の発見、診断、治療に関する国家共同委員会のレポート、Journal of the American Medical Association, 277, 255-261, 1977)。

反応性、高血圧、精神不安定は共に関連があることは確かである。異常な精神不安定、又は抑圧感、その主たる原因となる理由として、無力感、半信半疑、予期、目的のない興奮、或いはそれらと同様な条件が、主なものとしてあげられる

(Zucker, M. & Spielberger, C.D., Emotions and Anxiety, Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, Hillsdale, New Jersey, 1976、又、The Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association, DSM 3 1980 を参照)。

本発明をさらに詳しく述べると、

1). 近代の医薬及びアロマセラピーの殆んどは、主に病気の治療を目的としている。本発明の実施は、医者も必要としない様なストレスによって生

## 特開昭61-267526 (5)

ずる人の生理的及び、又は主観的な反応性を軽減させることにある。普通、通常のストレスに対する反応性は、収縮期血圧の断続的な上昇として測定可能ではあるが、外面的には明らかに観測出来る様な反応を伴わない。

本発明に用いられる物質は、生理的効果があることは知られていたが、それらは民間医薬或いはアロマセラピーにおいて、この発明の使用法とは異なる目的で使用されていた。例えば、(Valnet)はナツメグ油を鎮痛剤(外用薬)として、又ネロリ油を外用薬としてではなく内服することを記している(Valnet, J. "The Practice of Aromatherapy", Destiny Books, Division of Inner Traditions International, Ltd., New York, N.Y., 1982)。又(Tisserand)はネロリ油を使うと、ぜいたくなりリラックスするデオドラントのバスオイルが出来るとしている。これはネロリ油が最も有効な鎮静作用のある抗うつ性の油であり、不眠症、ヒステリー、精神不安定、抑うつ症に有効であるという記述と一致している(Tisserand, R.

"The Art of Aromatherapy", Destiny Books, Division of Inner Traditions International, Ltd., New York, N.Y., 1983)。

アロマセラピー、及び民間医薬の文献には、上に述べた様に、投与はグラム量を経口投与したり、グラム量を身体にマッサージ等を行なう事が記してある。しかしながら本発明に述べられている様に、植物から得られた物質、又はそれらを合成したものがマイクログラムの単位で吸入、又は経皮により、ストレスに対する生理的及び、又は主観的反応性を減少するという事は、どの文献にも記されていない。

2). 本発明の実施により得られる効果は、ストレスにより生ずる血圧の上昇を減少させることを含み、メディテーション(黙想法)やバイオフィードバック(生理自己制御法)等によって得られる結果と同じ様なものである。しかしながらメディテーションやバイオフィードバックの様にトレーニング等は必要とせず、本発明におけるストレスに対する反応性を減少させる物質を使用するこ

とが出来ると。本発明によるストレスに対する反応性を減少させる物質の効果は、その物質を吸入することにより、4分間以内に得ることが出来る。

3). 精神安定剤等とは異なり、本発明に用いる物質の揮発性成分(例えば、ナツメグ油、メイスエキス、ネロリ油、吉草油、ミリスチシン、エレミシン、及び、又はイソエレミシン等)の効果は、本質的には予防的なものであり、ストレスが与えられる条件が存在する時、ストレスに対する生理的及び、又は主観的反応性を減少するものである。ストレスの無い人間に対しては、本発明の方法による効果は得られない。

従ってバスオイル成分に活性物質を加える事は、この発明の実施とはならない。何故なら、入浴することは普通ストレスの与えられる様な状態が起こった後で行なわれるからである。しかしながら上に述べた(Tisserand)のネロリ油を含むバスオイルによるリラックス効果は、長い間ストレスに対する反応性が下らない人に対する効果かも知れない。

4). 本発明の実施は、調香料等に例えばナツメグからの精油を加えたりする従来の技術とは区別される。近代における香料の使用は、ストレスの無い状態での使用であり、その上、ストレスに対する反応性を減少させる効果のある濃度以下にしか活性物質を空気中に存在させない。

## 問題点を解決するための手段

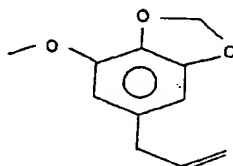
本発明は、必然的に、人間のストレスに対する生理的及び、又は主観的反応性を以下に述べる方法によりテストし、検知する方法にも関する。即ちそのテスト法とは、

- 1). 被検者の初期血圧、及びムードの測定。
- 2). 被検者にストレッサー(ストレスを与える様な質問又は作業等)を用いてストレスを与える。
- 3). 同時に被検者にストレスを与えたことによる血圧の変化、及びムードの変化を測定する。
- 4). 被検者に、ストレスに対する反応性を減少させると考えられる物質を与える。
- 5). 被検者に、ストレッサーを与え、同時にストレスに対する反応性を減少させると考えられる

物質を与えたことによる血圧の変化、及びムードの変化を測定する。

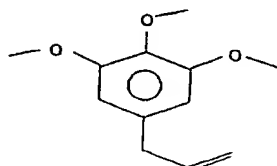
の順序により行なわれる。

前にも述べた様に、本発明はナツメグ油、メイスエクス、ネロリ油、吉草油、構造式、



(11)

を持つミリスチシン、構造式、



(12)

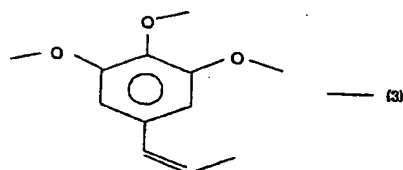
メイスエクスがこの発明で用いられるが、さらに純度の高くしたものでよい。同様、市販の吉草油がこの発明に用いられるが、二度蒸留された様な、さらに純度の高いもので用いることが出来る。

さらに、天然に存在する、或いは合成によって作られたミリスチシン、エレミシン、及びイソエレミシンを本発明に用いることが出来る。

従って、構造式1を持つミリスチシンは、東インドナツメグ油、西インドナツメグ油、又はフィジナツメグ油より蒸留により分離することも出来るが、又次の反応によって合成することも出来る。

# 特開昭61-267526 (6)

を持つエレミシン、構造式、



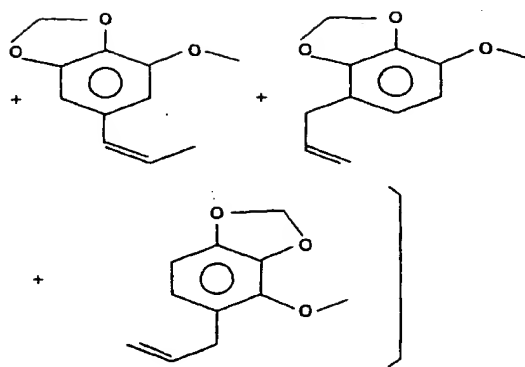
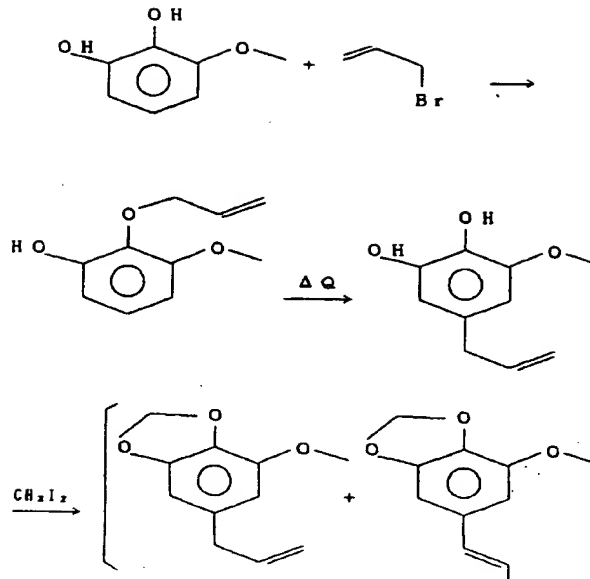
(13)

を持つイソエレミシンの内から選ばれた一つ、又は、二種以上の混合物を、単一か或いは他の物質、例えば付香製品、コロソ及び、又はエチルアルコール等と混合したものを有効量与えることにより、ストレスを与える条件下におかれた人間のストレスに対する生理的及び、又は主観的反応性を減少させる方法が主目的である。

ナツメグ油、メイスエクス、ネロリ油、及び吉草油については、種々の品種の物が本発明の実施において有用である。従って、例えば東インドナツメグ油、及び西インドナツメグ油は、共に本発明に用いることが出来る。標準商業品種の

(1478b)

## 特開昭61-267526 (7)



従って、本発明は下記の成分を単独、又は混合物として使用することにある。

ナツメグ油、  
メイスエキス、  
吉草油、  
ネロリ油、  
ミリスチシン、

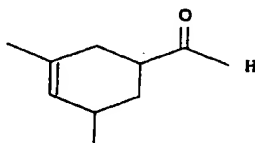
エレミシン、及び、又は、  
イソエレミシン。

そしてこれらの成分、即ち「活性物質」はそのまま、又はさらに他の非活性物質の担体（例えば、エタノール、調香料、付香製品）と共に、ストレスの与えられる条件下におかれた人間に与えられ、その人間のストレスに対する生理的及び、又は主観的反応性を減少させる為に用いられる。この反応性の減少は、その人のストレスによって生ずる血圧の増加度の低下、及び鎮静度、幸福感等の有意な向上、及び困惑度、怒りの度合等の有意な低下として示される。実施例2、3、4、及び5で示される如く、ストレスの反応性に対する生理的変化、及び主観的徴候は量的に測定し得る。

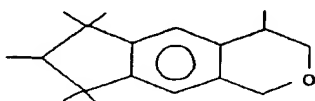
繰り返して述べると、本発明における「活性物質」としてストレスに対する反応性を減少させるナツメグ油、メイスエキス、ネロリ油、吉草油、ミリスチシン、エレミシン、及びイソエレミシンは、それぞれ香料物質として既知である。例えば、構造式1をもつミリスチシンは、香料に有用なスバ

イスの香りを与える。

しかしながら、ここで用いられる“担体香料”、及び“担体調香料”という言葉は、“活性物質”以外の有機化合物の混合物で、非活性物質という意味で用いられている。それらの例としては、芳香アルコール類、例えば構造式、



を持つ様な芳香アルデヒド類、ケトン類、ニトリル類、例えば構造式、



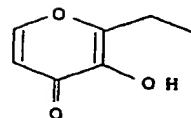
或いは構造、

ートからなっている。

調香料は、それぞれの成分が調香料の特徴ある香りに寄与しているが、全体としての調香料の効果は、個々の成分の効果を合計したものである。従って個々の香料化合物又はそれらの混合物は、目的とする調香料の芳香を変化させるのに用いる事ができる。例えば、調香料中の他の成分の香りを強く出したり、又和らげたりすることが出来る。この発明の“活性物質”は、ストレスを与える条件におかれた人間のストレスに対する反応性を減少させると共に、担体としての調香料の芳香の性質をも変える。従って、担体としての調香料の処方による芳香よりも、全体として担体調香料をベースとして、好ましい芳香を得る様に処方を作らなければならない。

“活性物質”を含む調香料、コロンは、吸入によって与えられるが、また皮膚に付けて使用される場合には、皮膚からの吸収によって与えられる事をまとめなければならない。室内芳香剤の場合には、ほぼ全体が吸入によって与えられる。

# 特開昭61-267526 (8)



を持つ環状エーテル等のエーテル類（但し、エレミシン、イソエレミシン、及びミリスチシンは除く）、ラクトン類、炭化水素、合成及び天然精油（但し、ナツメグ油、ネロリ油、メイスエキス、及び吉草油は除く）、等が掲げられ、これらの混合しよい香りのする香料として使用される。

本発明の実施において、最新の技術による調香料、コロンを担体として用いられるが、“活性物質”も香料であるので、次に記することを考慮に入れなければならない。

調香料は普通、(a)主調になるノート、“ブケー”或いは基礎ノート、(b)主調ノートを和らげ、共に生かされる修飾ノート、(c)その調香料に、一定の香りを与え、揮発度を下げるフィクサティブ、及び(4)通常低沸点で、新鮮な香りのするトップノ

ストレスに対する反応性を減少する調香料の使用量に対する有効量は、多くの要因によって異なる。その様な要因としては、使用者の皮膚の状態、使用中の湿度、温度、気圧等の環境条件、使用時の使用者の精神状態、使用者の体重、血圧等の身体の状態等があげられる。即ちこれらの全ては、使用者個人の反応性、及び安楽と感ずる度合が、その使用者に対する有効量を決めるという事である。

調香料は、そのまま（100%）、又はコロンのとして使用することが出来る。“活性物質”の有効量を確実にする為には、使用量、使用回数、例えば夏用と冬用とかいった処方の種類等も考慮に入れなければならない。本発明においては、コロンのとは、アルコール、又は水性アルコールに入れられた調香料をさす。コロンの調香料が1～99%で、残りがアルコール、又は水性のアルコールである。水とアルコールの比は、50：50から0：100の間である。普通用いられるアルコールの例としては、SDA-39-C、SDA-



## 特開昭61-267526 (9)

40、或いは190度又は無水アルコール等である("Ethyl Alcohol Handbook" 5 Th Edition, National Distillers and Chemical Co.参照)。コロソ製品には、溶解化剤、柔軟化剤、ヒューメクタンど、濃化剤、静電剤、その他の化粧品に用いられる材料等を加えてもよい。

通常、調香料及びコロソは、"活性物質"を吸入又は噴ぐことにより、身体に取り入れられるが、又皮膚に付けることにより、皮膚吸収により取り入れられる。

又、ストレスに対する反応性を減少させる物質と合う調香料を用いて、担体としての製品に付香することも出来る。その様な付香製品としては、

繊維柔軟剤、BOUNCE<sup>®</sup> (Procter & Gamble Co. Cincinnati, Ohio の商標) の様なドライヤー用繊維柔軟剤製品、化粧パウダー、タルク、固体又は液体性の陰イオン性、陽イオン性、非イオン性、或いは両イオン性の洗剤、付香高分子、デオドラントステック、髪髪製品、石鹸等が例としてあげ

られる。さらにこの発明でのストレスに対する反応性を減少させる物質と合う香料材料を用いて室内芳香剤として用いる事が出来る。従って多くの最新の技術による調香料や付香製品が、"活性物質"を加える事により、本発明を実施する為に用いることが可能である。この様に、ストレスに対する反応性を減少させる物質を、単独又は担体としての調香料或いは付香製品と共に用いる事が出来る。多くの市販の製品が担体材料と成り得る。これらの付香製品に加えられる量としては、調香料とストレスに対する反応性を減少させる"活性物質"とを合わせて、0.1重量パーセントの低い濃度でもよい。一方、室内芳香剤の場合には、調香料とストレスに対する反応性を減少させる"活性物質"とを合わせて、9.9重量パーセントの高い濃度でもよい。この様に、付香製品には、非活性の調香料と、ストレスに対する反応性を減少させる"活性物質"とを調合したものを、0.1~9.9重量パーセント加えることが出来る。

本発明の実施として、ストレスに対する反応性

を減少させる"活性物質"を、デオドラントステック又はデオドラント石鹸に加えた場合には、二重の効果が生ずる事は注目される。

(1) デオドラントステックそのものが、人間の腋下のデオドラントとして働くのと同時に、

(2) ストレスに対する反応性を減少させる"活性物質"が、吸入又は皮膚吸収され、ストレスを与える条件におかれた人間のストレスに対する生理的及び、又は主観的反応性を減少させる。

付香製品としては、ストレスに対する反応性を減少させる"活性物質"を含む調香料を加えたポリエチレン、ポリプロピレン、又は他のポリマーからなる固体ポリマー製品をも含む。それらの付香ポリマー製品は、既知の方法で作ることができる。明細書に記載した活性物質はまた歯みがき用組成物として投与することができる。

更に、ナツメグ油、ネロリ油、メイスエキス、衣草油、ミリスチシン、エレシシン、及びイソエレシシン等の、本発明のストレスに対する反応性を減少させる物質は、単独又は混合物として、多

孔質のポリマー構造内に吸収することも出来る。又合成ポリマー以外の担体を用いて、付香製品を作ることも出来る。その様な担体としては、例えば、グアーガム、キサンチンガム、ガムアラビックなどのガム類、ゼラチン、尿素-ホルムアルデヒドの共重合物の様なマイクロカプセル化の出来る担体等があげられる。これらの中に、ストレスに対する反応性を減少させる"活性物質"を、単独又はアルコールや調香料との混合物として入れることが出来る。

上に述べた様に、精神安定剤とは異なり、"活性物質"の効果は、ストレスの生ずる条件下におかれた人間の、ストレスに対する生理的及び、又は主観的に反応性を減少するものであり、ストレスの生じる条件下に置かれていない人間については、この発明における"活性物質"を与えても効果は出ない。

ストレスに対する反応性を減少させる"活性物質"の、担体としての調香料、コロソ、或いは付香製品に対する重量比は、約1:100から100:

## 特開昭61-267526 (10)

: 1 が好ましい。ここで担体としての調香料、コロン、或いは付香製品に使う香料材料には、ストレスに対する反応性を減少させる物質、又は医療用精神安定剤として用いられる例えばベンゾジアゼピン誘導体や、高血圧症に用いられるメチルドーパやプロピラノロール等の様な物質を含まない事が重要である。

本発明において、“活性物質”とエチルアルコールを共に用いることは、特に重要である。エチルアルコールは、“活性物質”の効果を強化しているかも知れないからである。既に述べた様に、エチルアルコールは、標準コロンの成分である。

ストレスに対する反応性を減少させる“活性物質”とエチルアルコールを共に用いた場合、“活性物質”のエチルアルコール（含有アルコール量）に対しての重量比は、約1:99から99:1が好ましい。本発明で用いるエチルアルコールは、50%の水性アルコールから100%の無水アルコールを含む。

本発明の有利な点は、人間のストレスに対する

生理的及び又は主観的反応性を減少させる“活性物質”の投与量が、マイクログラムの単位で非常に少ない事である。

さらに詳しく投与量について述べると、先ず“活性物質”は、2つのグループに分けられる。

グループ“ALEPH”	ナツメング油
	メイスエクス
	ネロリ油
	吉草油
グループ“BETH”	ミリスチシン
	エレミシン
	イソエレミシン

但し、両グループの物質は、単独又は混合物として使用し得る。

本発明の目的とするグループ“ALEPH”の投与量は、13マイクログラムから1,000マイクログラムであり、グループ“BETH”の投与量は、0.013マイクログラムから50マイクログラムである。グループ“ALEPH”と“BETH”が一緒に

使用される場合、投与量は約0.013マイクログラムから1,000マイクログラムであり、但しグループ“BETH”の“活性物質”は混合物中、約50マイクログラム以下とする。

ここで言う投与量とは、呼吸により吸入され、残存し、血液中に吸収された量、又は経皮により血液中に吸収された量を意味する。上に述べたレベルの計算するに当たっての推定は、表1及び表2とその説明文に示してある。

担体としての調香料（“活性物質”を含まない）と“活性物質”グループ“ALEPH”との上限の重量比、即ち100:1で“活性物質”を使用する場合には、“活性物質”が約13から1,000マイクログラム必要であるので、担体としての調香料は、約1,300マイクログラム（1.3mg）から約100,000マイクログラム（0.1g）が必要となる。さらに担体としての調香料（“活性物質”を含まない）と“活性物質”グループ“BETH”との上限の重量比、即ち100:1で“活性物質”を使用する場合には、“活性物質”が約0.013

から約50マイクログラム必要であるので、担体としての調香料は、約1.3マイクログラムから約5,000マイクログラム（5mg）を必要とすることになる。

同様に、担体としての調香料（“活性物質”を含まない）と“活性物質”グループ“ALEPH”との下限の重量比、即ち1:100で“活性物質”を使用する場合には、“活性物質”が約13から1,000マイクログラム必要であるので、担体としての調香料は、約0.13マイクログラムから10マイクログラムが必要となる。さらに担体としての調香料（“活性物質”を含まない）と“活性物質”グループ“BETH”との下限の重量比、即ち1:100で“活性物質”を使用する場合には、“活性物質”が約0.013から約50マイクログラム必要であるので、担体としての調香料は、約0.00013マイクログラムから約0.50マイクログラムを必要とすることになる。

従ってこの発明において使用される調香料と“活性物質”との混合物の量は、

## 特開昭61-267526 (11)

- a). グループ "ALEPH" の "活性物質" では  
13 マイクログラムから100,000 マイ  
クログラム (0.1 グラム) で、  
b). グループ "BETH" の "活性物質" では  
0.013 マイクログラムから5,000 マイ  
クログラム (5 ミリグラム) の範囲になる。

既に述べた様に、本発明に基づく付香製品は、非活性物質である担体香料と "活性物質" とを合わせて約0.1重量%から99重量%含むことが出来る。従って本発明に基づいて付香製品の重さが100グラムの物を作れば、約0.1から99グラムの "活性物質" を含む香料を用いることが出来る。しかしながら本発明の実施に当っては、この範囲のみに制限されない。

本発明の実施に当って、付香製品により実際の制限があることは認められる。例えば、"活性物質" を衣服に着香することにより与え機とした場合、付香した洗剤でもって衣服に着香しようとするのは困難かも知れないが、付香した繊維柔軟剤で行えばより可能である。付香デオドラント製品、化粧パウダー、ハンドソープの様な製品を用いる場合は、処方技術の工夫により可能であり、室内芳香剤の様に非常に簡単な場合もある。

又、"ALEPH" グループの "活性物質" の13-1000 マイクログラム、及び "BETH" グループの "活性物質" の0.013-50 マイクログラムという投与量の範囲についても不確定性があることは認められる。発明の為の実験は、必要上人為的な条件で行わなければならないので、結果は必ずしも正確に発明の広範な実施における場合の投与量に、当てはまらない事も考えられる。本発明の理解を助ける意味で、又実施例から実際の広範な本発明の実施を理解する助けとなる意味で、実験の条件、本発明者らによる投与量の概算

を以下に記す。

上に述べた "ALEPH" グループと "BETH" グループの有効投与量レベルは、実施例2に記される調香用ブロッカー、又は実施例3及び4で記されるウィック (心材) と小瓶の様な組合わせの装置から、被験者が吸入して効果的に取り入れる量を推定したものである。

ストレスに対する反応性を減少させる成分は、被験者の鼻の先約0.5インチの位置におかれる。投与量の推定には、次の仮定をしている。

1. 平均的被験者の休んでいる状態での呼吸速度は、1分間に10リットルとする。
2. 揮発成分の25%が、吸入され残存するとする。ここでは、香料から揮発する物質の50%が吸入により取り入れられ、その内50%が排出されると仮定している。
3. 効果的に体内に取り込まれる量は、吸入され残存した量の約10%とする。
4. 平均体重を65キログラムとする。

この投与量の推定は、マリファナ煙草の吸入に

よる  $\Delta^9$ -テトラヒドロカンナビノール ( $\Delta^9$ -THC) の血漿中におけるレベルの計算を基にしている。この場合、 $\Delta^9$ -THCの吸入された内約50%が残り、その内約10%が血漿中に検出されている (Nahas, G. and Paton, D., eds., "Marihuana: Biological Effects," in Advances in the Biosciences, Vols 22/23, Pergamon Press, N. Y., page 289, 1979)。上の推定に加えて、次に述べる点も考慮に入れている。

1. ストレスに対する反応性を減少させると考えられる成分の含まれている香料から蒸発する物質の量は、重量の減少量でもって得られた。
2. グループ "BETH" 中の成分、即ちミリスチシン、エレミシン、イソエレミシンのヘッドスペース中の濃度は、ガスクロマトグラフィーを用いて測定した。
3. 被験者が、ストレスに対する反応性を減少させる物質を吸入した時間は、20分間であった。次に示す表1及び表2は、結果をまとめたものである。

特開昭61-267526 (12)

表1. ストレスに対する反応性を減少する物質と非活性香料を含む物質の蒸発速度

実施例	蒸発速度 ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )		活性物質 の %	グループ"ALEPH"の 蒸発速度の計算値 ( $\mu\text{g}/\text{min}$ ) (a)	グループ"ALEPH" 中 のグループ"BETH"の 蒸発速度の計算値 ( $\mu\text{g}/\text{min}$ ) (b)
	活性物質と非活性 香料よりなる油	エチル アルコール			
2	0.12	0.18	4.0	0.05	0.05
3 (A)	0.26	0.26	1.00	0.26	0.26
3 (B)	0.15	—	4.0	0.06	0.06
フレイグ ランスB	0.26	0.26	2	0.005	0.005

注: a) グループ"ALEPH"の蒸発速度の計算値は、活性物質と非活性香料よりなる油の蒸発速度と油中の活性物質のパーセントを掛け合わせたもの。

b) グループ"ALEPH"中のグループ"BETH"の量は、ガスクロマトグラフィーにより (実施例1を参照) 約0.1%である。

表2. 吸入され、残存し、血液中に吸収される量

実施例	吸入され、 残存する量 ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )	血液中に吸収されるグループ "ALEPH"の値 ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )	血液中に吸収されるグループ "ALEPH"中のグループ "BETH"の値 ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )
2	1.3	1.3	0.0013
3 (A)	6.5	6.5	0.0065
3 (B)	1.5	1.5	0.0015
フレイグランスB	1.3	0.13	0.00013

## 示唆される成分のレベル

1. 空気中の濃度: 吸入量/呼吸速度を推定 (これは、"ALEPH"又は"BETH"の蒸発速度を吸入されない部分を計算に入れる為、2で割り、さらに1分間に10リットルの呼吸速度で割ることにより求められる)。

(MFAB)

表 3.

実施例	空気中におけるストレスに対する反応性を減少する物質の量 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	
	グループ"ALEPH"成分	グループ"ALEPH"成分中 に含まれる グループ"BETH"成分
2	2.50	0.00250
3 (A)	13.00	0.01300
3 (B)	3.00	0.00300
フレイグランスB*	0.25	0.00025

注: \* フレイグランスBは、ナツメグ油を含む認知の香料である。この香料は、本発明者の知る限り、"活性物質"を最も含んでいるので用いた。"活性物質"の使用量は、この香料を用いると、本発明の最低使用量のさらに約10%である。

## 特開昭61-267526 (13)

2. 投与レベル：最低の投与レベルは、実施例2で10分間に効果的に吸収される量である。

最低量はグループ“ALEPH”については、13マイクログラム、グループ“BETH”については0.013マイクログラムである。最低量については、鎮静用バスオイルや“活性物質”を外用として示す民間医の文献より推定した。ここで最大量は、麻酔作用があると報告されている量の約1%又はそれ以下としている。

以上では、“活性物質”が身体内部の生体膜を通過して取り入れられる呼入によって使用される場合のみが示されているが、“活性物質”は、身体外部の生体膜、特に皮膚組織から取り入れられることは、よく知られている（例えば、民間薬やアロマテラピーにおける“活性物質”の外用等を参照）。従って本発明の実施は、吸入及び皮膚吸収による両方の場合を含み、両方法では、同じ投与量を用いると考えられてよい。

## 実施例

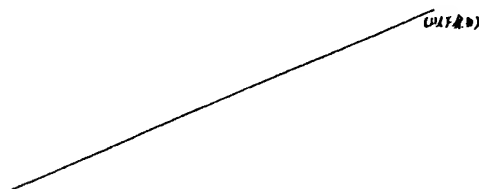
以下に示す実施例1は、ストレスに対する反応

性を減少させる物質、例えばミリスチシン、エレミシン等の分析方法、製法等の例を示す。実施例2、3、4、5は、本発明のストレスに対する反応性を減少させる物質の調整、及びテスト法を示す。実施例6以下では、ストレスに対する反応性を減少させる物質を、付香製品に入れる例を示す。これらの実施例は、本発明の広範な実施を制限するものではない。

## 実施例1(A)

## 東インドナツメグ油からミリスチシンの分離と、東インドナツメグ油のヘッドスペース分析

東インドナツメグ油を、蒸留段数1の短い蒸留塔を用いて、注意深く蒸留し、次の蒸留区分を得た。



り次の区分を得た。

蒸留区分	蒸気温度 (℃)	液体温度 (℃)	圧 (mmHg)	重量 (g)
1	43/42	47/46	20/20	26.2
2	42	47	20.0	77.6
3	43	48	20.0	73.1
4	45	52	20.0	67.0
5	45	52	20.0	84.0
6	45	54	20.0	67.6
7	47	63	20.0	58.4
8	49	76	20.0	62.5
9	63	82	5.0	38.4
10	71	100	1.2	45.0
11	94	108	1.2	14.3
12	98	111	1.2	24.6
13	100	117	1.2	26.9
14	96	130	1.1	17.9
15	100	180	1.0	10.5

蒸留区分13及び14を合わせ、さらにスピニングバンド精留器（Heater Faust Auto Annular Distillation Unit）を用いて分留することによ

蒸留区分	蒸気温度 (℃)	液体温度 (℃)	圧 (mmHg)	重量 (g)
1	68/72	156/158	0.6/0.6	1.7
2	72	161	0.60	2.9
3	74	161	0.60	3.6
4	72	158	0.60	4.2
5	70	156	0.60	3.5
6	74	157	0.65	3.2
7	71	159	0.50	4.2
8	71	160	0.55	4.9
9	71	159	0.55	3.6
10	71	161	0.55	2.5
11	71	169	0.55	2.5
12	66	185	0.55	1.7

蒸留区分7～12をまとめ合せた。

図1は、前述の蒸留により得られた、蒸留区分7～12をまとめあわせたもののガスクロマトグラフィーを示す（条件：1400 × 0.032" <sup>122-10.8</sup> Carbowax, fused silica)カラム使用、プログラム

## 特開昭61-267526 (14)

-75~220℃、2℃/min)。この様にして得られたかなり純度の高いミリスチシンを、実施例2で示される実験に用いた。

## 実施例1(B)

## ナツメグ油及びメイス油のヘッドスペース分析

2グラムの東インドナツメグ油、又はメイス油を250ccのフラスコに入れる。このフラスコにステンレス製の鉤を備えたゴム栓を付け、この鉤には、ジオクチルフタレートを授した2ccのステンレス製鉤を付けておく。このジオクチルフタレートに、ナツメグ油のヘッドスペースにある成分を15分間吸着させる。15分後ゴム栓をフラスコからはずし、鉤に付けた鋼を取りはずす。ヘッドスペース成分を含むジオクチルフタレートは、鉤から遠心分離器で分離する。これをガスクロマトグラフィーで分析した(条件:OV-1フューズドシリカ(fused silica)カラム使用、プログラム-75~220℃、2℃/min)。

図2は、ナツメグ油のヘッドスペースのガス

クロマトグラムであり、それぞれのピークの同定は下記に示す通りである。

ピーク番号	化合物名
10	α-ツエン
11	α-ビネン
12	サビネン
13	β-ビネン
14	ミルセン
15	α-フェナンドレン
16	Δ-3-カレン
17	α-テルピネン
18	p-シメン
19	γ-テルピネン
20	テルピノン
21	リナロール
22A、22B	1-ヒドロキシ-1-メチル-4-イソプロピル-2-シクロヘキサ
23	2-メチル-5-エチルフラン

24	4-テルピネオール
25	α-テルピネオール
26	1-メチル-3-ヒドロキシ-4-イソプロピルベンゼン
27	イソボルニルアセテート
28	n-アミルメトキシベンゼン
29	オイゲノール
30	α-テルピニルアセテート
31	α-クベベン
32	オイゲニルメチルエーテル
33	α-コベン
34	トランス-イソオイゲノール
35	α-ベルガモテン
36	4-プロピル-1,2-ジメトキシベンゼン
37	ミリスチシン
38	δ-カジネン
39	エレミシン
40	4-アリル-2,6-ジメトキシフェノール

表4は、ナツメグ油のヘッドスペース成分を15分後、1時間後、及び2.4時間後に述べた方法で分析した結果をまとめたものである。

表4. ナツメグ油のヘッドスペース成分

化合物	15分後(%)	1時間後(%)	24時間後(%)
α-ツエン	2.80	2.90	2.30
α-ビネン	25.00	25.20	20.50
カンフェン	0.40	0.40	0.32
サビネン	25.20	24.40	21.00
β-ビネン	20.00	18.90	16.50
ミルセン	2.80	3.00	3.00
α-フェナンドレン	1.00	1.00	1.10
Δ-3-カレン	1.00	1.00	1.00
α-テルピネン	3.80	4.10	4.40
p-シメン	1.30	1.40	1.41
リモネン	6.60	7.30	8.00
γ-テルピネン	4.50	5.10	6.80
テルピノレン	1.20	1.40	2.20
リナロール	痕跡	痕跡	0.50

## 特開昭61-267526 (15)

テルピネオール-4	1.80	2.30	6.81
α-テルピネオール痕跡		0.20	0.60
サフロール	0.20	0.30	1.40
ミリスチシン	痕跡	0.10	0.75

投与量の計算の目的の為に、ミリスチシンのヘッドスペースにおける濃度は、全ナツメグ油の揮発量の0.1%とした。

表5は、ナツメグ油及びメイスエキスの平衡蒸気中のミリスチシンを、15分後、1、2、3、4、及び24時間後、上に述べた分析方法で分析し得られたパーセントをまとめたものである。

表5. ナツメグ油及びメイスエキスのヘッドスペースの分析

蒸発時間	ナツメグ油中のミリスチシン (%)	メイスエキス中のミリスチシン (%)
15分	痕跡	痕跡
1時間	0.10	0.90
2時間	0.40	2.80
3時間	0.50	5.00
4時間	0.60	7.00
24時間	0.75	8.00

表6は、東インドナツメグ油、テルペンレスナツメグ油、2種類の市販ナツメグ油、及びメイスエキスの全成分を示したものである。

表6. ナツメグ油及びメイス油の成分

化合物	東インド ナツメグ油	テルペンレス ナツメグ油	市販 ナツメグ油 X	市販 ナツメグ油 Y	メイス ナツメグ油 エキス
α-ツェン	2.50%	1.00%	1.50%	0.60%	0.60%
α-ピネン	22.20	9.10	30.70	0.76	1.10
カンフェン	0.30	0.15	0.43	痕跡	—
サビネン	18.73	14.60	16.55	0.60	1.10
β-ピネン	15.30	11.61	12.00	1.80	2.83
ミルセン	2.50	2.70	2.00	0.50	0.74
α-フェナンドレン	0.94	1.10	0.40	0.18	0.25
Δ-3-カレン	0.90	0.98	0.45	1.40	0.67
α-テルピネン	3.70	4.60	1.64	2.90	1.30
p-シメン	1.00	1.74	1.72	—	1.50
リモネン	6.60	9.40	17.63	2.90	3.00
γ-テルピネン	5.50	8.92	2.40	2.10	2.20
トランス-サビネンハイドレート	0.20	0.33	0.34	1.83	1.15
α-p-ジメチルサレン	0.07	0.12	痕跡	痕跡	0.10
テルピノレン	1.77	3.00	0.85	0.75	1.20
ジス-サビネンハイドレート	0.15	0.30	0.20	0.80	0.80
リナロール	0.19	0.30	0.20	0.80	0.80
不明 (2異性体)	—	—	—	2.30	4.00
2-p-メンチン-1-オール	0.14	0.25	0.16	痕跡	痕跡
2-p-メンチン-1-オール (異性体)	0.09	0.18	0.10	1.14	痕跡
2-エチル-5-メチルフラン	痕跡	痕跡	痕跡	—	—
テルピネオール-4	6.00	10.48	3.58	6.30	3.61
α-テルピネオール	0.70	1.28	0.47	0.70	0.60
ビベリトール	痕跡	痕跡	痕跡	痕跡	痕跡
ビベリトール (異性体)	痕跡	痕跡	痕跡	痕跡	痕跡
p-メンチン-1-オール-4-イル エチルエーテル	—	—	—	0.60	1.50
サフロール	1.70	3.00	1.12	3.64	4.45

特開昭61-267526 (16)

イソボルニルアセテート	痕跡	—	—	—	痕跡	痕跡	痕跡	痕跡
ボルニルアセテート	痕跡	0.13	—	—	痕跡	痕跡	痕跡	痕跡
ナモール	—	—	—	—	痕跡	痕跡	痕跡	痕跡
アミルアニール (T)	0.21	0.36	痕跡	痕跡	痕跡	痕跡	痕跡	痕跡
オイゲノール	0.21	0.36	0.10	痕跡	0.80	0.80	1.00	1.00
α-テルピニルアセテート	0.10	0.20	0.05	痕跡	0.10	0.10	0.30	0.30
α-クベベン	0.05	0.10	痕跡	痕跡	0.10	0.10	痕跡	痕跡
パニラン	—	—	—	—	痕跡	痕跡	痕跡	痕跡
ネリルアセテート	0.10	0.17	0.08	痕跡	0.10	0.10	痕跡	痕跡
オイゲニルメチルエーテル	0.30	0.50	0.10	痕跡	1.80	1.80	1.80	1.80
α-コバエン	0.23	0.41	0.16	痕跡	0.93	0.93	0.55	0.55
トランス-イソオイゲノール	0.31	0.60	痕跡	痕跡	0.71	0.71	3.30	3.30
α-ベルガモテン	痕跡	0.12	痕跡	痕跡	痕跡	痕跡	痕跡	痕跡
メチルイソオイゲノール	痕跡	痕跡	痕跡	痕跡	0.35	0.35	0.26	0.26
ミリスチシン	7.10	11.23	5.00	痕跡	93.50	93.50	31.00	31.00
Δ-カデネン	痕跡	痕跡	痕跡	痕跡	痕跡	痕跡	0.10	0.10
エレミシン	0.11	0.45	0.07	痕跡	1.85	1.85	1.20	1.20
ドデカ酸	—	—	—	痕跡	痕跡	痕跡	—	—
4-アリール2,6ジメトキシフェノール	0.08	0.19	痕跡	痕跡	2.70	2.70	5.00	5.00
ミリスチン酸	—	—	—	痕跡	15.32	15.32	—	—
テトラチカン酸エチルエステル	—	—	—	痕跡	5.10	5.10	2.30	2.30
オクタデカン酸メチルエステル	—	—	—	痕跡	0.85	0.85	1.00	1.00
パルミチン酸エチルエステル	—	—	—	痕跡	1.30	1.30	5.00	5.00
オレイン酸エチルエステル	—	—	—	痕跡	—	—	1.50	1.50
オクタデカン酸メチルエステル	—	—	—	痕跡	1.00	1.00	—	—
	99.98	99.96	100.00	98.01	87.64			

痕跡 = &lt; 0.01%

これにより東インドナツメグ油は、7.10%のミリスチシンを、メイスエキスは、31.00%のミリスチシンを含む事が判った。

#### 実施例1 (C)

##### エレミ油からエレミシンの分離

エレミシンをエレミ油から次の方法により分離した。

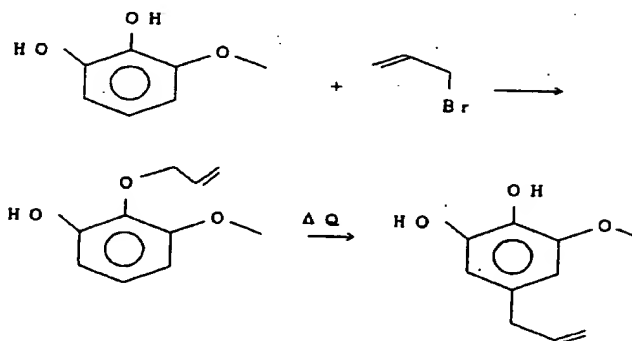
エレミ油 (7%エレモールと3%エレミシンを含む)  
 ↓ 蒸留  
 濃縮区分 (70%エレモールと30%エレミシンを含む)  
 ↓ エレモールの脱水  
 セスキテルペン (70%と30%エレミシンを含む)  
 ↓ カラムクロマトグラフィー  
 セスキテルペン    エレミシン    → 94%エレミシン

この純度94%のエレミシンは、後に述べる実施例5で用いた。

#### 実施例1 (D)

##### ミリスチシンの合成

次に述べる実施例2で用いるミリスチシンを、1,2-ジヒドロキシ-3-メトキシベンゼンより次の反応式で示される方法で合成した。

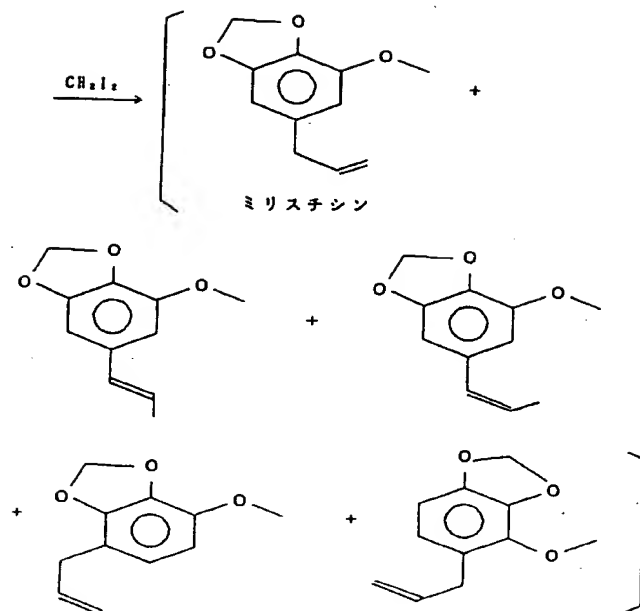


(以テB)

(以テB)



特開昭61-267526 (17)



単離したミリスチシンは実施例5でも用いた。  
実施例2

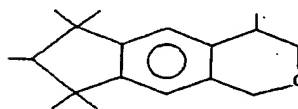
#### “活性物質”の効果の測定方法

4段階の臭いの条件について、要因分析実験法を用いてテストを行った。結果の分析は、2変量分散分析で行った。要因(ファクター)は、フレイグランス“A”と、“中性”フレイグランスで、レベルは、“活性物質”の有無である。結果の分析は、Digital Equipment Co.(DEC)の11/780 VAXコンピューターを用い、BMDP統計ソフトウェアを使って行なった。分散分析(ANOVA)技術については、R.B.McCall, Fundamental Statistics for Psychology, 2nd Ed., Harcourt Jovanovich, New York, N.Y. pages 236-64、1975に記載説明されている。

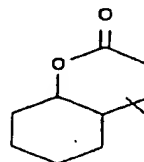
ここで“P”は、ANOVAの結果によって得られたF-テストより得られる有意度を示す。Pは、得られた結果が、ランダムエラーによる確率を示している。

フレイグランスの成分は次の通りである。

#### 1. フレイグランス“A”の成分 3環式イソクロマン構造、



を持つGALAXOLIDE<sup>®</sup> (International Flavors & Fragrances Inc.の商標) . . . . . 47.1%  
構造

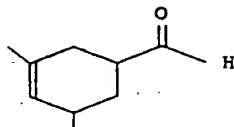


Verdox<sup>®</sup> (International Flavors & Fragrances, Inc.の製造する化合物) . . . . . 21.1%  
ジエチルフタレート . . . . . 12.6%  
ピーチアルデハイド . . . . . 10.5%

## 特開昭61-267526 (18)

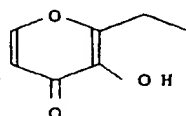
ブレンリアセテート	4.0%
ヘキシルシンナミックアルデヒド	2.6%
イソアミルブチレート	1.3%

構造、



AA-トリプル  
を持つアルデヒド(AA-TRIPLAL) (International  
Flavors & Fragrances Inc.の製造する化合物)  
0.05%

構造、



を持つエチルマルトール又はベルトールプラス  
(VELTOL PLUS) 0.01%

## 2. "活性物質" の成分

東インドナツメグ油	97.10%
メイスエクス	0.14%
ネロリ油	0.98%
ジエチルフタレート	0.44%
インド吉草油	0.05%

## 3. フレイグランス + "活性物質"

フレイグランス "A"	6.00%
"活性物質"	4.00%

## 4. "中性" フレイグランス

ジエチルフタレート	10.00%
-----------	--------

## 5. "中性" フレイグランス + "活性物質"

ジエチルフタレート	5.00%
フレイグランス "A"	1.00%
"活性物質"	4.00%

この実験の被験者は、コネチカット州ニューヘーブン近辺から選び、120人の被験者を4つのグループに分画し、それぞれ30人のグループとした。又実験は、二重ブラインド (担当者及び被験者が共に、サンプルについての情報が与えられ

ていない)で行なわれた。被験者は、一人づつテストされ、テープレコーダーにより指示される。血圧と心拍数は、自動的に記録出来るデジタル脈搏血圧記録計 (武田医療器製、東京)を用いて行なった。このプロトコル (テスト方法及び順序)では、トリートメント、即ちフレイグランスを与えた場合、そうでない場合、或いはストレスに対する反応性を減少させる物質を与えた場合に、ストレス (ストレスを与える作業) に対する心臓、及びムードへの影響を調べることが出来る。さらにストレスを与える間に、血圧とムードの変化を同時に測定することを目的としている。このことは、文献に既にストレスに対する反応性は、病気に関係すると記されている事に<sup>も</sup>なっている。

プロトコルは、次に示す通りである。

## 1. 血圧計のバンドの装着。

## 2. 質問。

## 3. ストレス I :

- (a) ベースライン
- (b) ムード自己レポート。

- (c) 低いストレスを与える6つの質問 (LS1)。

- (d) ムード自己レポート。

- (e) 種かな (少し高い) ストレスを与える6つの質問 (MS1)。

- (f) ムード自己レポート。

- (g) ベースライン。

- (h) ムード自己レポート。

## 4. トリートメント :

- (a) フレイグランス "A"、又は

- (b) フレイグランス "A" + "活性物質"、又は

- (c) "中性" フレイグランス、又は

- (d) "中性" フレイグランス、+ "活性物質"。

## 5. ストレス II :

- (a) ベースライン。

- (b) ムード自己レポート。

- (c) 低いストレスを与える6つの質問 (LS2)。

- (d) ムード自己レポート。

- (e) 種かな (少し高い) ストレスを与える6つの質問 (MS2)。

## 特開昭61-267526 (19)

- (f) ムード自己レポート。
  - (g) ベースライン。
  - (h) ムード自己レポート。
6. 実験後の質問。
7. 記録計の取りはずしと実験終了の指示。

最初の質問は、マルロウエークラウン (Marlowe-Crowne) の抑圧度テストと、テイラー (Taylor) の不安度スケールのベンディグ (Bendig) 形式から取った53の正しいか間違いかの質問を与える。これは、被験者を抑圧度と不安度から分離する為に用いられる。ベースラインの間には、被験者は静かに坐り、気楽にしている。ムード自己レポートは、被験者自身により7段階(0-6)によって自分のリラックス度、怒りの度合、不安度、幸福感、緊張感、当惑の度合、鎮静度、恐れ、及び眠けの度合を記録する。低いストレスを与える質問、及び種かな(少し高い)ストレスを与える質問は、相関連テスト (Phase Association Test) から選ばれている (Mandler ら、"Response to Threat: Relations Among Verbal and Physiological

Findings", Psychological Monographs, Vol. 75, No. 9, 1961)。被験者は出来るだけ速く与えられた質問に、最初に頭に浮んだ文を答える様に求められている。低いストレスを与える質問としては、"あなたの名前は"等が与えられる。種かな(少し高い)ストレスを与える質問としては、"自分自身で一番好まない点は..."、或いはもし自分の子供が異った人種の人とデートをしていたら、私は..."という様な質問がされる。

検査期間中では、被験者は"メジ+リングライン" (Measuring Line) タイプの香料用ブロッカー (臭いを嗅ぐ為の紙) (Frank Orlandi, Inc: 型、Long Island City, New York) からフレイグランス、又は既に述べたストレスに対する反応性を減少する物質を嗅ぐ。ブロッカーは長さ約15cm、巾1.4cmで、これをフレイグランス及び、又はストレスに対する反応性を減少する物質の20%エチルアルコール溶液に、約2cm浸し、5分間

最後の質問は、実験に対する被験者の反応を聞いた。

得られた結果を分散分析すると、フレイグランス "A" と "活性物質" の混合物、又は "中性" フレイグランスと "活性物質" の混合物を嗅いだ被験者は、フレイグランス "A"、又は "中性" フレイグランスだけを嗅いだ被験者に比べて、収縮期血圧と自己レポートに有意な変化を示していた。

日常生活におけるストレスや人生での緊張に関係すると考えられるのは、低いストレスを与える質問と種かな(少し高い)ストレスを与える質問との間での、血圧とムードの変化 (MS-LS) である。特定の条件による変化度は、条件を与える前と後での変化を較べればよい。従って、

フレイグランス "A" 又は "中性" フレイグランスによる変化 (N) は、

$$N = (MS2 - LS2) - (MS1 - LS1)$$

により求められる。

同様に、フレイグランス "A" と "活性物質"

との混合物、又は "中性" フレイグランスと "活性物質" との混合物による変化度 (A) を求めることが出来る。或る条件と他の条件下との間の変化度は、それぞれの条件下での値の差を見ればよい。従って "活性物質" の効果は (A-N) で表わされる。

表7は、"活性物質" の効果を、フレイグランス "A" と "活性物質" の混合物及び "中性" フレイグランスと "活性物質" の混合物による結果を合わせたもの (A) と、フレイグランス "A" と "中性" フレイグランスによる結果を合わせたもの (N) から得られる結果をまとめたものである。

結果の変量分散分析では、表7に示された変化量は、"活性" 三変量相互作用による試験期間を数量的に変わったものである。かゝる情況で、"期間" とは試験前の効果に対する試験後の効果の平均である。すなわちすべての4つの試験の平均 (LS2 + MS2) - (LS1 + MS1) である。"試験" は低ストレスによる効果に対するお

## 特開昭61-267526 (20)

だやかなストレスによる効果の平均、すなわち、すべての試験についての平均 ( $MS1 + MS2$ ) - ( $LS1 + LS2$ ) である。"活性"は活性物質を含まない組成物についての効果に対する活性物質を含む組成物についての効果の平均である。すなわちフレイグランス "A" + "活性" および中性フレイグランス + "活性" についての平均 ( $LS1 + LS2 + MS1 + MS2$ ) マイナスフレイグランス "A" および中性フレイグランスについての平均 ( $LS1 + LS2 + MS1 + MS2$ ) である。

表7. "活性物質"の種かな(少し高い)ストレスに対する効果

変 量	変化 (A-N)	有意レベル (P)
収縮期血圧	-4.88	0.08
鎮 静 度	0.77	0.01
当 惑 度	-2.31	0.03
幸 福 感	0.77	0.0003
怒りの度合	-0.51	0.03

験者が実験に使われ、7人ずつの2つのグループとした。質問の内容はテープレコーダーで与えられ、血圧は、実施例2に述べた自動脈搏血圧記録計でもって測定した。実験のプロトコルは次の様である。

1. 血圧計のバンドの装着。
2. 質問。
3. ストレス I :
  - (a) ベースライン (BL1)。
  - (b) ムード自己レポート。
  - (c) 低いストレスを与える6つの質問 (LS1)。
  - (d) ムード自己レポート。
  - (e) 種かな(少し高い)ストレスを与える6つの質問 (MS1)。
  - (f) ムード自己レポート。
4. トリートメント :
  - (a) フレイグランス "A" (F)、又は
  - (b) "活性物質" (F)。
5. ストレス II :
  - (a) ムード自己レポート。

従って、"活性物質"がフレイグランス "A"、或いは"中性"フレイグランスに存在することにより、収縮期血圧が下がり、鎮静度及び幸福感が増加し、当惑度及び怒りの度合が減少している。この場合、主観的な効果が量的に示されただけではなく、収縮期血圧の変化と関係付けられたことは重要である。

## 実施例3 (A)

2段階の臭いの条件について、要因分析実験法を用いてテストを行った。結果の分析は、1変量分散分析で行った。要因(ファクター)は、フレイグランス "A" とストレスに対する反応性を減少させると考えられる物質で、レベルは、"活性物質"の有無である。統計分析法の詳細は、実施例2に述べた通りである。

テストされた物質は、フレイグランス "A" と "活性物質" で、それらの成分は実施例2に述べた通りである。

この実験で使った被験者は、ニュージャージー州のユニオンビーチ近辺から選んだ。14人の被

- (b) 低いストレスを与える6つの質問 (LS2)。
- (c) ムード自己レポート。
- (d) 種かな(少し高い)ストレスを与える6つの質問 (MS2)。
- (e) ムード自己レポート。
- (f) ベースライン (BL2)。

## 6. 実験後の質問。

## 7. 記録計の取りはずしと実験終了の指示。

プロトコルの細かい点については、実施例2に示してある。トリートメントの間、被験者はフレイグランス、或いはストレスに対する反応性を減少させる物質を、ウィック(心材)を備えた1/8オンス瓶に入れられた60%テスト物質と40%食品用エチルアルコールからなる溶液として嗅ぐことになる。

実験は、ストレッサーとフレイグランス、又はストレスに対する反応性を減少させる物質の収縮期血圧に対する効果を示すことにある。ストレッサーは、種やかなフラストレーションと緊張度を生ずる様にデザインされている。被験者は、議論

## 特開昭61-267526 (21)

の種になる様な質問や複雑な答を必要とする質問に、充分答える時間は与えられていない。

図3は、このプロトコール期間での、収縮期血圧の変化を示したものである。フレイグランズ、又はストレスに対する反応性を減少する物質を与える前の期間では、種かな(少し高い)ストレスを与える質問は、低いストレスを与える質問に較べて、約5 mmHgの血圧の上昇を起している(MS1-LS1)。フレイグランズ、又はストレスに対する反応性を減少する物質を与えた後では、“活性物質”を嗅いでいる被験者グループは、種かな(少し高い)ストレスを与える質問の間では、低いストレスを与える質問中に較べて、1 mmHgの収縮期血圧の低下を示したが、フレイグランズ“A”を嗅いだ被験者グループでは、同じ期間に8 mmHgの血圧上昇を示している(MS2-LS2)。

“活性物質”を嗅いだグループのフレイグランズ“A”を嗅いだグループに対する変化の差は次の様になる。

## “活性物質”のグループ

$$A = (MS2 - LS2) - (MS1 - LS1) \\ = -1 - 5 = -6 \text{ mmHg}$$

## 非活性物質のグループ

$$N = (MS2 - LS2) - (MS1 - LS1) \\ = 8 - 5 = 3 \text{ mmHg}$$

## 変化の差

$$A - N = -6 - 3 = -9 \text{ mmHg} (p = 0.03)$$

この差の値は、前半の部分の実験で収縮期血圧が増加したものが、“活性物質”により種かな(少し高い)フラストレーションを受ける時に、減少したことを示している。フレイグランズ“A”は、この効果を示していない。

## 実施例3(B)

73才の男の被験者に、この発明で好ましい香料を用いてテストした。香料の成分は、60%フレイグランズ“A”と40%“活性物質”(実施例2参照)からなる。香料の与え方は、前例に示したウイックを備えた瓶で行った。テストのプロトコールは実施例3に記載したものでありまたプ

ロトコール期間(BL1, LS1, MS1, F, LS2, MS2及びBL2)は、実施例3(A)に示したのと同じである。図4に被験者の収縮期血圧の変化を、それぞれの期間についてライン81として示してある。グラフ曲線は、図3の“活性物質”を嗅いだグループの曲線(72)と同様なパターンを示している。特に注目されるのは、LS1とMS1、及びLS2とMS2の間での収縮期血圧の変化である。この被験者は、香料を嗅ぐ前の期間の収縮期血圧(MS1-LS1)の増加は、6 mmHgであったが、香料を与えた後では、同じ期間(MS2-LS2)に8 mmHgの収縮期血圧の減少を示した。従って変化の差は、次の様に計算される。

$$A = (MS2 - LS2) - (MS1 - LS1) \\ = -8 - 6 = -14 \text{ mmHg}$$

この実施例は、“活性物質”成分が人間のストレスに対する反応性を下げている事を示している。

## 実施例4(A)

2段階の臭いの条件について、要因分析実験法

を用いてテストした。結果の分析は、1変量分散分析で行った。要因(ファクター)は、エチルアルコールと水の混合物と、エタノールと“活性物質”の混合物であり、レベルは、“活性物質”の有無である。統計分析法の詳細は、実施例2に述べた通りである。テストされた物質は、エチルアルコールと水の混合物と、エチルアルコールと“活性物質”の混合物であり、“活性物質”の成分は実施例2で述べた通りである。

この実験に使った被験者は、ニュージャージー州のユニオンビーチ付近から選んだ。30人の被験者が実験に使われ、15人ずつの2つのグループとした。質問の内容は、テープレコーダーで与えられ、血圧は、実施例2で述べた自動脈搏血圧記録計でもって測定した。実験のプロトコールは次の様であった。

1. 血圧計のバンドの装着。
2. 質問。
3. ストレス I :  
(a) ベースライン(BL1)。

## 特開昭61-267526 (22)

- (b) ムード自己レポート。  
 (c) 種かなストレスを与える12の質問 (VB1)。  
 (d) ムード自己レポート。  
 (e) 連続計算演習 (MB1)。  
 (f) ムード自己レポート。
4. トリートメント:  
 (a) エチルアルコール/水 (E)、又は  
 (b) エチルアルコール/"活性物質" (E+)。
5. ストレスII:  
 (a) ベースライン (BL2)。  
 (b) ムード自己レポート。  
 (c) 種かなストレスを与える12の質問 (VB2)。  
 (d) ムード自己レポート。  
 (e) 連続計算演習 (MB2)。  
 (f) ムード自己レポート。
6. 実験後の質問。  
 7. 記録計の取りはずしと実験終了の指示。

最初の質問は、練習用のムード評価と、実験の中心となる部分とは関係のない種々の質問から成っている。ベースラインの期間では、被験者は静

かに休んだ状態にしている。ムード自己レポートは被験者自身により、10段階 (0-9) のスケールでリラクスの度合、怒りの度合、不安度、幸福感、緊張度、当惑度、鎮静度、退屈度、興奮度を評価する。種かなストレスを与える質問は、実施例2で述べたものと同じである。連続計算演習は、被験者に、"0より5を足して行って下さい"という風な指図がされ、答を書き込む様に要請される。被験者達は、あらかじめ正解数によってボーナスが与えられる事が伝えられている。

トリートメント期間の始めに、被験者はテストサンプルを、ウィックを備えた1/8オンスの瓶でもって60%テスト物質及び40%食品用エチルアルコールの混合物として嗅ぐ。ストレスIIの期間中ずっとそれを嗅ぐ様にしている。

このプロトコルでは、実施例2に較べてもう少しストレスが高くなる様にしている。連続計算は、測定し得る仕事能率となる様にデザインされている。

実験後の質問は、マルロウエークラウン/ティ

ラー (Marlowe - Crowne / Taylor) 不安度スケール、及び被験者のこの実験に対する反応を聞く質問になっている。

2組の変化値が、実施例2及び3で示されたと同様な方法で、この実験から計算される。最初にはベースラインと言語によるストレスの間の差で、第2は、ベースラインと計算によるストレスの間の差で、それぞれ次の様になる。

$$VB \text{ 変化} = (VS2 - BS2) - (VS1 - BS1)$$

$$MB \text{ 変化} = (MS2 - BS2) - (MS1 - BS1)$$

従って効果を"活性物質"での変化量と水での変化量の差として計算される。有意度は、実施例2で述べたと同じ様に、3変量分散分析で求めた。

表8. ストレスに対する"活性物質"の効果

変 量	VB変化量差	有意度 (p)	MB変化量差	有意度 (p)
収縮期血圧BP	-6.2mmHg	0.03	-1.5mmHg	0.62
弛緩期血圧BP	-6.7mmHg	0.05	-6.4mmHg	0.09
リラククス度	1.1	0.11	1.6	0.04
不 安 度	-1.1	0.12	-3.1	0.002
緊 張 度	-1.6	0.08	-2.3	0.06
困 惑 度	-0.7	0.45	-1.5	0.04
退 屈 度	1.9	0.06	2.4	0.06

ストレスラーによっては、有意度は変化するが"活性物質"が存在することにより、収縮期血圧及び弛緩期血圧が共に下がり、リラククス度は上り、退屈度も上がるが、不安度、緊張度、困惑度は共に下がった。

実施例4 (B)

2段階の臭いの条件について実施例4 (A) と

## 特開昭61-267526 (23)

同じ方法でテストした。トリートメントは、フレイグランス“A”とフレイグランス“A”と“活性物質”の混合物であった。これらの成分については、実施例2に記した通りである。

この実験に使った被験者は、ニュージャージー州のユニオンビーチ付近から選んだ。35人の被験者を用い、19人がフレイグランス“A”を与えられ、16人がフレイグランス“A”と“活性物質”の混合物を与えられた。

それぞれの変化値及び統計的有意度は、実施例4(A)と同じ様に計算された。従って効果は、フレイグランス“A”と“活性物質”の混合物での変化量と、フレイグランス“A”での変化量の差として計算した。

表9. ストレスに対するフレイグランス“A”と“活性物質”の混合物の効果

変 量	VB変化量差	有意度 (p)	VB変化量差	有意度 (p)
収縮期血圧BP	-2.6mmHg	0.39	-5.2mmHg	0.18
弛緩期血圧BP	-1.5mmHg	0.49	-7.2mmHg	0.04
怒りの度合	-1.0	0.05	-1.0	0.05
不安度	-1.2	0.04	-0.3	0.70
幸福感	0.8	0.27	1.1	0.13
緊張感	-2.0	0.04	-1.5	0.13

従って、“活性物質”の存在により血圧が下がり、幸福感を増し、不安度、緊張度、怒りの度合を下げている。この例により“活性物質”が人間のストレスを減少している事をさらに示している。

## 実施例4(C)

2段階の臭いの条件について実施例4(A)と同じ方法でテストをした。トリートメントは、フレイグランス“F”とフレイグランス“F”と

“活性物質”の混合物である。

これらの成分は次に示す通りである。

## 1. フレイグランス“F”

イソボルニルアセテート . . . . . 19.42 %  
 シーダーウッド油 . . . . . 20.65 %  
 ボルニルアセテート . . . . . 6.75 %  
 バイン油 . . . . . 6.50 %  
 ヘキサヒドロ-4,7-メタノインダン  
 -5 (又は6) -イルプロピオネート  
 . . . . . 3.50 %

アセト酢酸エチル . . . . . 2.50 %  
 α-テルピネオール . . . . . 2.38 %  
 メチルニルアセトアルデヒド . . . . . 1.56 %  
 リナロール . . . . . 1.62 %  
 クマリン . . . . . 1.25 %  
 ジプロピレングリコール . . . . . 33.86 %

## 2. フレイグランス“F” + “活性物質”

フレイグランス“F” . . . . . 60.00 %  
 “活性物質” (実施例2に記載) . . . . . 40.00 %

この実験に使った被験者は、ニュージャージー州ユニオンビーチ付近から選んだ。65人の被験者を用い、33人がフレイグランス“F”を与えられ、32人がフレイグランス“F”と“活性物質”の混合物を与えられた。

それぞれの変化値及び統計的有意度は、実施例4(A)と同じ様に計算された。従って効果は、フレイグランス“F”と“活性物質”の混合物での変化量と、フレイグランス“F”での変化量の差として計算した。

表10. ストレスに対するフレイグランス“F”と“活性物質”との混合物の効果

変 量	VB変化量差	有意度 (p)	VB変化量差	有意度 (p)
収縮期血圧BP	-3.1mmHg	0.20	-3.2mmHg	0.16
弛緩期血圧BP	-4.0mmHg	0.03	-4.5mmHg	0.04
鎮 静 度	1.4	0.04	1.7	0.04

特開昭61-267526 (24)

表 11

1. 実施例2の“活性物質”
2. 比較的純粋な東インドナツメグ油
3. 比較的純粋なメイスエキス
4. ネロリ油
5. 吉草油
6. ミリスチシン
7. エレミシン
8. イソエレミシン

## 実施例6

## 化粧パウダーの調製

100gのタルクと0.25gの表8に示される物質を各々加え、ボールミルで混合することにより、化粧パウダーを調製する。それぞれの化粧パウダーは、使用者のストレスに対する反応性を減少させると考え得る効果を生ずる。

表8の物質1~8を各々フレイグランス“A”

## デオドラントステック

デオドラントステック組成品を次に記す試薬をもって調整した。

成 分	重量部
・プロピレングリコール	68.00
・ステアリン酸ナトリウム	7.00
・蒸留水	23.75
・IRGASAN <sup>®</sup> DP-300 (2,4,4-トリクロロ-2'-ヒドロキシ ジフェニルエーテル, Ciba-Geigy の製品 でその商標)	0.25
・フレイグランス“A” (0.5重量部) と表8 の1~8の内の1つの物質 (0.5重量部)	1.00

フレイグランス“A”と“活性物質”の混合物を除いて、他の成分を混ぜ、75℃に加熱する。これらの成分は、ステアリン酸ナトリウムが溶けるまで攪拌加熱する。得られた混合物を40℃に冷却し、フレイグランスと“活性物質” (表8の

従って、“活性物質”の存在により血圧が下がり、鎮静感が増加している。

## 実施例5

実施例2、3、4で行なった実験を、“活性物質”として、各々次に掲げる比較的純粋な物質を用いて行う。

- (1) 東インドナツメグ油
- (2) ネロリ油
- (3) メイスエキス
- (4) 吉草油
- (5) ミリスチシン
- (6) エレミシン、及び
- (7) イソエレミシン

実施例2、3、及び4で得られた結果とほぼ同じ結果が、“活性物質”の代りに各々の比較的純粋な物質を用いても得られる。

以下の実施例6では、次に掲げる物質が付香製品に用いられ、それらの付香製品を使用することにより、種々なストレスに対する反応性を減少する効果が得られる。

と、50:50の重量比で混合すると、フレイグランス“A”のりんご様の香りが変化され、化粧パウダーに用いる事が出来る。

## 実施例7

## コロソ及びハンカチ用香水の調製

95%の水性エチルアルコールに、表8の各々の物質を2%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%、5.0%の濃度で加え、同時に実施例2におけるフレイグランス“A”を4.0%、4.5%及び5.0%の濃度で加え、種々の濃度と組合わせのコロソを調製する。又、95%の水性エチルアルコールに、表8の各々の物質を15%、20%、25%、30%及び40%の濃度で加え、さらに実施例2におけるフレイグランス“A”を10%の濃度で加え、ハンカチ用香水とする。それぞれのコロソ及びハンカチ用香水は、少しずつ異なりりんごの香りがし、それぞれのコロソ、ハンカチ用香水は、使用者のストレスに対する反応性を減少させる効果を与える。

## 実施例8



## 特開昭61-267526 (25)

ストレスに対する反応性を減少する物質から選んだ一つ)の混合物を加え、懸濁液が出来るまで40℃で攪拌する。

得られた懸濁液をデオドラントステックにする。これを使用する事により、ストレスの与えられる条件にある使用者の生理的及び、又は主観的なストレスに対する反応性を減少させる。

## 実施例9

## 固形室内デオドラント製品

固形の室内デオドラント製品を次の様にして調製した。

成 分	重量部
・ A 部:	
蒸留水	88.45
<u>ツェン 80</u> (GELCARIN AFG 15) (マリンコロイド (Marine Colloids)) (1)	3.00
ホルムアルデヒド	0.05
・ B 部:	
グリセリン	3.50
・ C 部:	
フレイグランス "A" (0.5重量部) と表8 の1~8から選ばれた一物質 (0.5重量部)	1.00
・ D 部:	
<u>ツェン 80</u> (TWEEN 80) (ICI アメリカンス) (2)	4.00

1. 水を85℃に加熱し、ツェン 80 (GELCARIN AFG 15) を懸濁する。
2. 温度を85℃に保ちながら、グリセリンをゆっくりと加える。

ツェン 80

3. (TWEEN 80) とフレイグランス "A" と "活性物質" の混合物を混ぜる。
4. 得られた混合物に ツェン 80 (TWEEN) / (フレイグランス + 活性物質) 組成物を加える。
5. ホルムアルデヒドを加える。
6. 得られた混合物を、型に流し込む。

冷却した後、型をはずし、固形のケーキを取り出し、標準的な室内デオドラント容器に入れる。

室内デオドラライザーとして、標準的に用いると4分間後に室内に気持のよいりんごの芳香が広がり、その部屋に居るストレスの与えられる条件にある人の、ストレスに対する反応性がかなり減少される。

ツェン 80

注: (1) (GELCARIN AFG 15) は、Marine Colloids, Inc. Division of PMC Corporation (Springfield, New Jersey 07081) の製造するカラギーナンである。

ツェン 80

(2) (TWEEN 80) はポリソルベート80、又は (ポリエチレングリコール)。-ソルビタンオレエートで、ICI Americas Inc.

(Wilmington, Delaware 19897) の製品。

## 実施例10

## ボディオイル

ボディオイル組成品を次の様にして調製した。

成 分	重量部
・ ミネラルオイル (KLEAROL (11) (Witco))	45.0
・ ミリスチン酸イソプロピル	50.0
・ フレイグランス "A" (2.5重量部) と表8 の1~8の中から選ばれた1つの物質 (2.5重量部)	5.0

ボディオイルは、上記の成分を混合、攪拌し、ろ過して調製する。

表8の1~8の物質を用いて調製されるボディオイルは、使用者にストレスに対する反応性を減少させると考えられる効果を生ずる。それに加えて好ましいりんごの香りがそれぞれの調製品に与えられる。

## 実施例 11

## 毛髪用加熱オイルトリートメント

毛髪用の加熱オイルトリートメントを次の成分から調製した。

成 分	重量部
ユコシ (UCON) 50-HB-660 <sup>(1)</sup> (ユニオンカーバイド製)	65.9
ユコシ (UCON) 50-HB-400 <sup>(2)</sup> (ユニオンカーバイド製)	30.0
ランترول AWS <sup>(3)</sup> (LANTROL AWS) <sup>(3)</sup>	3.0
・プロピルパラベン	0.1
・フレイグランス "A" (0.5重量部) と表 8 の 1~8 から選ばれた 1 つの物質 (0.5重量部)	1.0

上に掲げた成分を、記載された順序で攪拌しながら加えて調製する。

表 8 のそれぞれの物質を用いて調製した毛髪用加熱オイルトリートメントは、使用者にストレスに対する反応性を減少させると考えられる効果を生ずる。それに加えて好ましいりんごの香りがそれぞれの調整品に与えられる。

成 分	重量部
・スパン 80 (SPAN 80)	1.00
・フレイグランス "A" (0.125重量部) と表 8 の 1~8 の中から選ばれた 1 つの物質 (0.125重量部)	0.25
・蒸留水	68.75
・プロペラント A-46 <sup>(2)</sup>	30.00

室内エアスプレーを、次の様にして調製する。

1. エアスプレー缶に水を入れる。
2. フレイグランス "A" と "活性物質" の混合物を (SPAN 80) と混ぜる。
3. 容器にフレイグランス / "活性物質" / スパン 80 組成物を入れる。
4. 缶の蓋を密封する。
5. プロペラント A-46 で加圧する。
6. バルブにノズルを付ける。

得られたエアスプレーを用いて、内容物を普通の換気条件の 20' × 20' × 10' の部屋 (T = 18℃) (65°F) に噴霧すると、部屋に 4

## 特開昭61-267526 (26)

注: (1) <sup>ユコシ</sup>(UCON) 50-HB-660 は、(ポリプロピレングリコール)、<sup>エー</sup>ブチルエーテルで、Union Carbide (Danbury, Connecticut 06817) の製品。

(2) <sup>ユコシ</sup>(UCON) 50-HB-400 は、(ポリプロピレングリコール)、<sup>エー</sup>ブチルエーテルで、Union Carbide (Danbury, Connecticut 06817) の製品。

(3) <sup>ランترول AWS</sup>(LANTROL AWS) は、水に懸濁するアルコキシル化されたラノリンで、Emery Industries (Cincinnati, Ohio 45202) の製品。

## 実施例 12

## 室内エアスプレー

室内エアスプレーを次に掲げる成分を用いて調製する。

分間後快よいりんごの香りが広がり、その部屋に居るストレスの与えられる条件にある人のストレスに対する反応性を、かなり減少する。

## 注

- 1) スパン 80 (SPAN 80) は ICI Americas Inc. Wilmington, Delaware 19897 製である。
- 2) プロペラント A-46 は 85 重量% イソブタンと 15 重量% プロパンとの混合物である。

## 4. 図面の簡単な説明

図 1 は、実施例 1 (B) に述べられた方法で得られた、東インドナツメグ油のヘッドスペースのガスクロマトグラムを示した図である (ガスクロマトグラフィーの条件: OV-1 フェーズドシリカカラム使用、プログラム-75~220℃、2℃/min)。

図 2 は、実施例 1 (A) の方法で東インドナツメグ油を 2 度蒸留し、その蒸留区分 7~12 を合わせたもののガスクロマトグラムを示した図で

## 特開昭61-267526 (27)

ある。(ガスクロマトグラフィーの条件: $\frac{122 \sim X 0. P c m}{400} \times 0.032$ "カルボウックス-フューズドシリカ (Carbowax-fused silica) カラム使用、プログラム-75~220で、2℃/min)。

図3は、次のストレス条件下の人間の血圧変化にあたる効果を示した図である。血圧の変化はmmHg単位で示した。

- (i) 実施例3のプロトコールに従って実施例2に記載された活性物質の組成物によるもの。
- (ii) 実施例2に特に記載されたフレイグランス"A"といわれるフレイグランス組成物によるもの。

グラフ曲線7.1は、"活性物質"、即ちナツメグ油、メイスエクス、ネロリ油、及び吉草油を含まないフレイグランス"A"について、収縮期血圧を実施例2で定義されたプロトコール期間(即ち、BL1、LS1、MS1、F、LS2、MS2、及びBL2)に対しての変化を示したものである。プロトコール期間は、次の様である。

BL1-ストレスIのベースライン。

LS1-ストレスIの低いストレスを与える6つの点。

MS1-ストレスIの種かな(少し高い)ストレスを与える6つの点。

F-ストレスIとストレスIIとの間で、フレイグランス"A"を与え、血圧を2度測定する。

LS2-ストレスIIの低いストレスを与える6つの点。

MS2-ストレスIIの種かな(少し高い)ストレスを与える6つの点。

BL2-ストレスIIの終りのベースライン。

グラフ曲線7.2は、実施例2での"活性物質"、即ちナツメグ油、メイスエクス、ネロリ油、及び吉草油の混合物を用いた時の、収縮期血圧をプロトコール期間に対してグラフにしたものである。プロトコール期間は、上に述べたものと殆んど同じであるが、期間Fにおいてフレイグランス"A"の代りに、ストレスに対する反応性を減少させる"活性物質"を与える。

図4は実施例3のプロトコールによる活性組成物のストレス条件下におかれた人間に対する血圧効果をフレイグランス"A"のフレイグランス組成物との協働下で示した図である。ここで血圧は実施例4に記載の方法で測定し、単位はmmHgである。

曲線8.1はフレイグランス"A"と活性物質すなわちナツメグ油、メイスエクス、ネロリ油、および吉草油の組成物について実施例4に記載のプロトコール期間(すなわちBL1、LS1、MS1、F、LS2、MS2およびBL2)に対する収縮期血圧(mmHg)のグラフである。

図5は本発明の人間のストレスに対する生理的及び、又は主観的反応性を減少させる活性物質を含む組成物を作るのに使用する装置の側面図である。

図6は図5の装置の矢印の方向の前面図である。

代理人 三 宅 正 夫 他1名

特開昭 61-267526 (28)

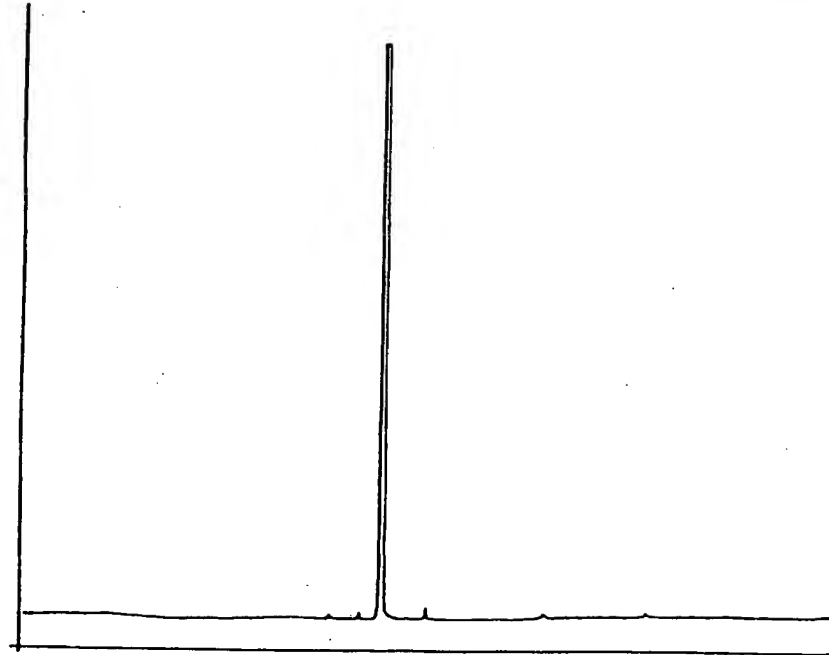


図1. 実施例1の蒸留成分7-12を合わせたもののガスクロマトグラム

図面の添削(内容に変更なし)

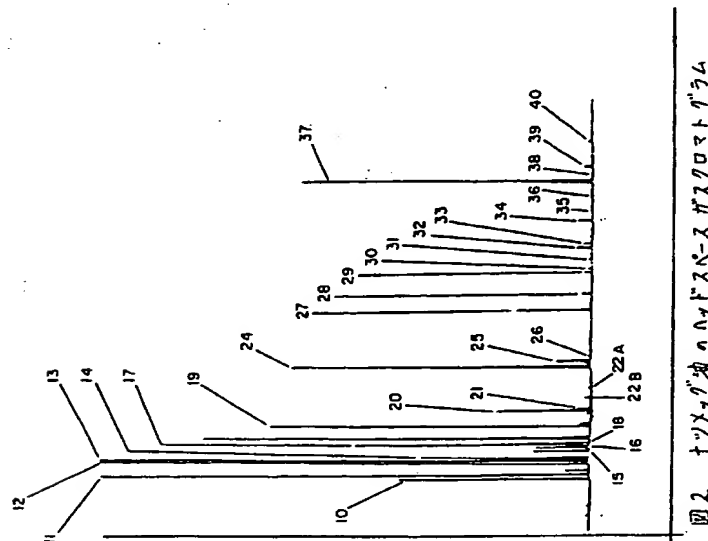


図2. n-オクタデカン標準物質のガスクロマトグラム

特開昭61-267526 (29)

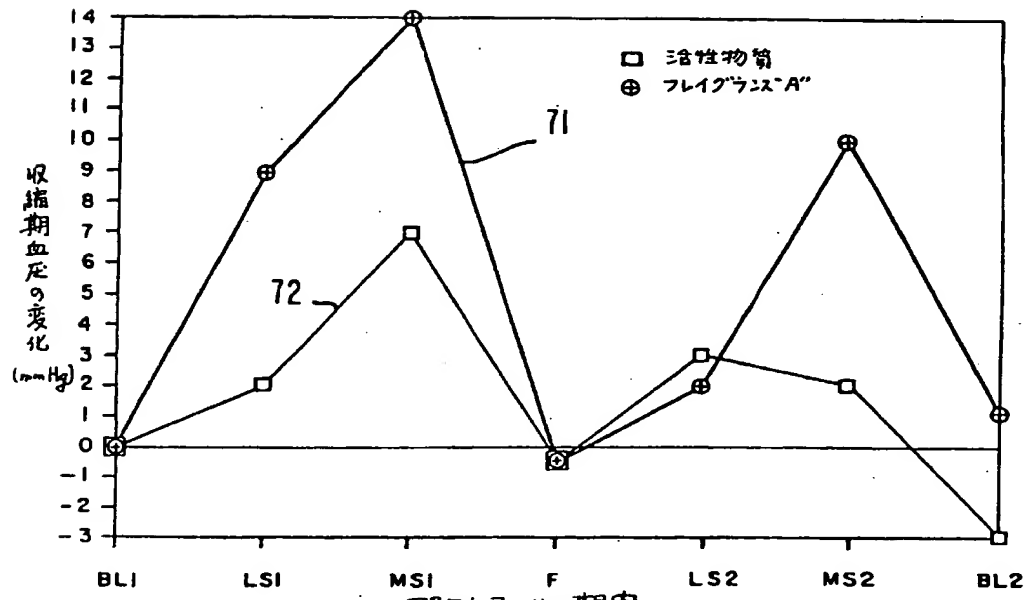


図3. 血圧への効果【実施例3(A)】

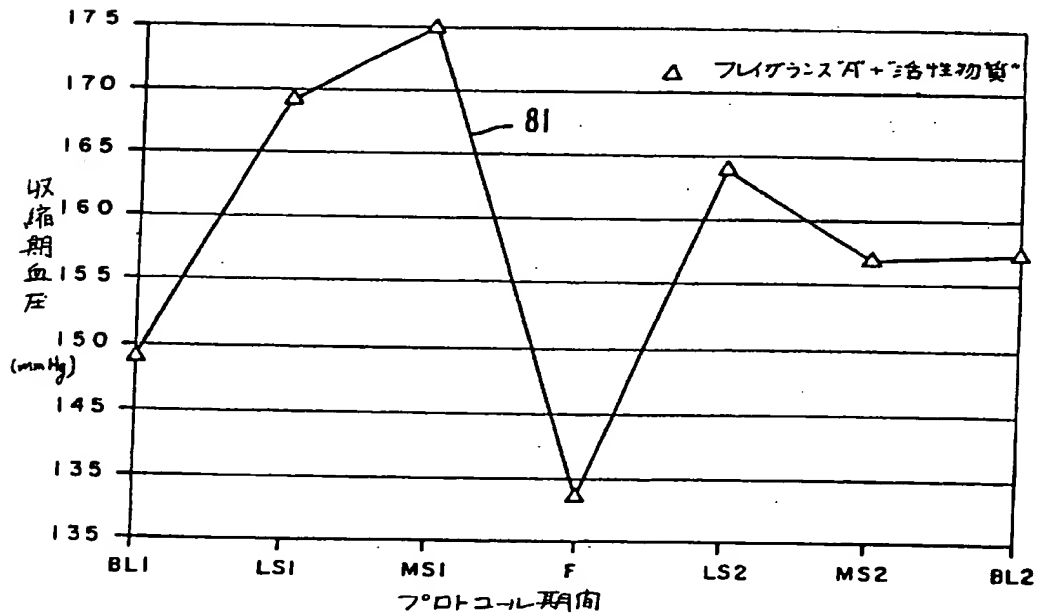
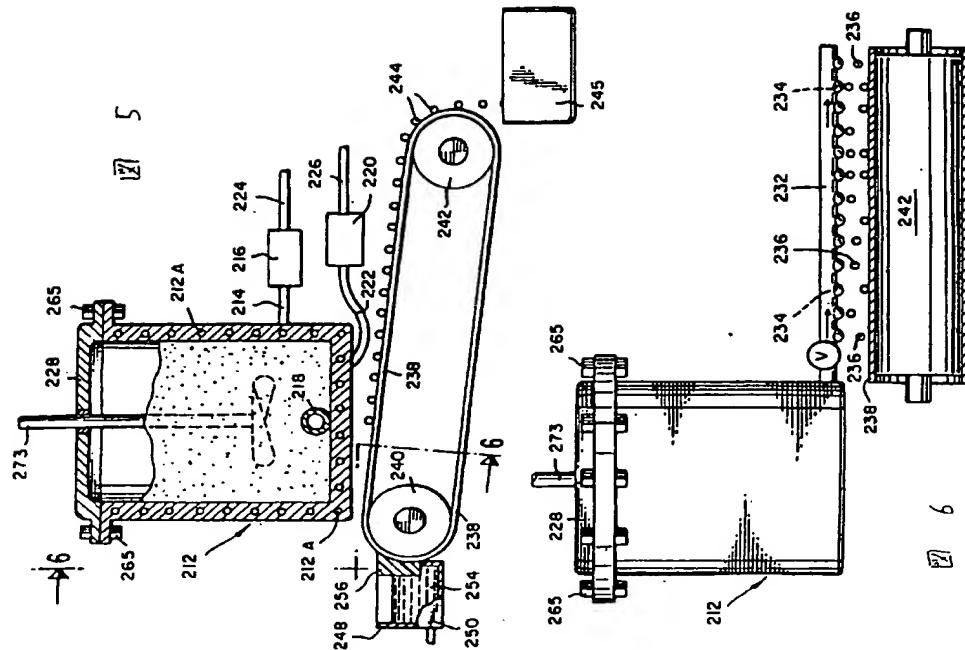


図4. 血圧への効果【実施例3(B)】

特開昭61-267526 (30)



第1頁の続き

⑤Int. Cl. *	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/12	ABU	7330-4C
31/335		
31/35	AAE	7330-4C
// C 07 C 43/215		7419-4H
C 07 D 317/64		7822-4C

優先権主張

②1985年4月2日③米国(US)④719234

- ⑦発明者 マリナ アリス ムン  
テニユ
- ⑦発明者 ゲーリー イー. シュ  
ワルツ
- ⑦発明者 カルロス ビネイム
- ⑦発明者 ヘンリー ジイ. ウォ  
ルター, ジュニア
- ⑦発明者 ロナルド エス. レイ  
ト
- ⑦発明者 ドナルド アーサ,  
ワイティコーム
- ⑦発明者 ブラジャ デュラル  
ムークハーザー
- ⑦発明者 ロバート ウォルター  
トレンケル
- アメリカ合衆国、ニューヨーク、ニューヨーク、イースト  
シックスティーフォース ストリート 301番地
- アメリカ合衆国、コネチカット、ギルフオード、コロニア  
ル ロード 326番地
- アメリカ合衆国、ニューヨーク、ハーツ デール、ウイン  
ザー マンション (番地なし)
- アメリカ合衆国、ニューヨーク、ミル ネット、オイスタ  
ー ベイ ロード (番地なし)
- アメリカ合衆国、ニュージャージー、アバーディーン、キ  
ャロル レーン 10番地
- アメリカ合衆国、ニュージャージー、リンクロフト、ロジ  
ヤー アベニュー 10番地
- アメリカ合衆国、ニュージャージー、ホルムデル、チエス  
ナット ロード 46番地
- アメリカ合衆国、ニュージャージー、ブリックタウン、ロ  
ーレルウッド ロード 130番地

特開昭61-267526 (31)

出願人 エール ユニバーシティ アメリカ合衆国、コネチカット、ニューヘブーン、カレッジ  
ストリート 451番地

## 手続補正書 (本人)

昭和61年2月7日

特許庁長官 宇賀道郎 殿

## 1. 事件の表示

昭和60年特許第253896号

2. 発明の名称 ストレスを与える条件下におかれた人間の  
ストレスに対する生理的及び、又は主  
観的反応性を減少させる方法
3. 補正をする者 事件との関係 特許出願人
- 住所 インターナショナル フレイバース アンド  
氏名(名称) フレグランシス インコーポレイテッド(他1名)

## 4. 代理人 〒100

住所 東京都千代田区有楽町1丁目7番1号  
有楽町電気ビル506号室電話(212)7830番  
氏名 (5930)弁理士 三宅正夫(他1名)

5. 補正命令の日付 昭和61年1月8日
6. 補正により増加する発明の数 0
7. 補正の対象 図面(第2図)

## 8. 補正の内容

別紙の通り



## 手続補正書 (自発)

昭和61年6月20日

特許庁長官 宇賀道郎 殿

## 1. 事件の表示

昭和60年特許第253896号

2. 発明の名称 ストレスを与える条件下におかれた人間のストレス  
に対する生理的及び、又は主観的反応性を減少させ  
る方法
3. 補正をする者 事件との関係 特許出願人 方式  
特許 11
- 住所 インターナショナル フレイバース アンド  
氏名(名称) フレグランシス インコーポレイテッド(他1名)

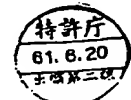
## 4. 代理人 〒100

住所 東京都千代田区有楽町1丁目7番1号  
有楽町電気ビル506号室電話(212)7830番  
氏名 (5930)弁理士 三宅正夫(他1名)

5. 補正命令の日付 自発
6. 補正により増加する発明の数 0
7. 補正の対象

## 8. 補正の内容

図面(第1図及び2図)の図者



特開昭61-267526 (32)

(1) 別紙の通り、第1図及び第2図を夫々第2図及び第1図に図号訂正する。

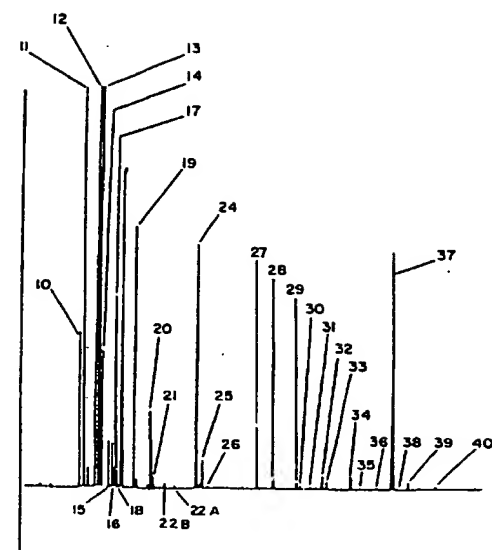


図1. ナフメック油のヘッドスペースガスクロマトグラム

1

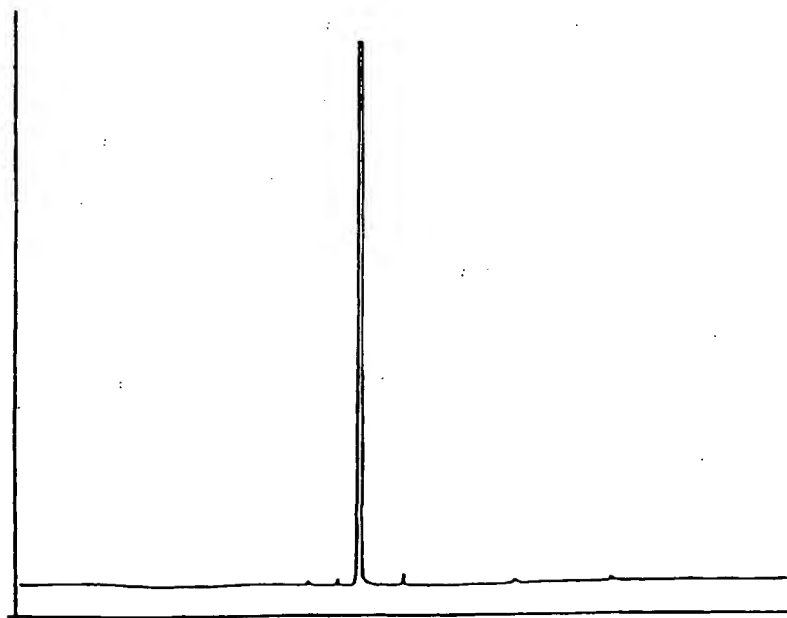


図2. 実施例1の重合成分7-12を混合したガスクロマトグラム

2